

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen—Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann

Kolonkarzinom. Klinisch-pathologische und statistische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Annelore Altendorf
aus Bamberg

1978 12 337



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen—Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann

Kolonkarzinom. Klinisch-pathologische und statistische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Annelore Altendorf
aus Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. G. Hegemann

Klinisch-psychologische
und statistische Untersuchungen

Thema: ...

abgegeben von ...

am ...

an der ...

Prof. Dr. G. Hegemann



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. P. Hermanek

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.1978

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
<u>1. Definition des Materials</u>	6
<u>2. Methode</u>	8
<u>3. Übersicht über das Krankengut</u>	14
3.1 Übersicht über alle Patienten	14
3.1.1 Geschlecht der Patienten	14
3.1.2 Alter der Patienten beim Eintritt in die Studie	15
3.1.3 Eintrittsdatum	16
3.1.4 Natur des Eingriffs	17
3.1.5 Ausscheidedatum	17
3.1.6 Kennung	18
3.1.7 Weitere Kennzeichnung	19
3.1.8 Gravierende praeoperative Tumorkomplikationen	20
3.1.9 Fernmetastasen	21
3.1.10 Tumorlokalisation	22
3.1.11 Histologische Klassifikation	23
3.1.12 Malignitätsgrad der Adenokarzinome	24
3.1.13 Vom Tumor ergriffene Nachbarorgane	25
3.2 Zusätzliche Angaben bei resezierten Tumoren	26
3.2.1 Art der Resektion	26
3.2.2 Tumorgroße	27
3.2.3 Minimale Entfernung vom Resektionsrand	27
3.2.4 Makroskopischer Tumortyp	28
3.2.5 Kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand	28
3.2.6 Lymphknotenbefall	29
3.2.7 Tumorentstehung	29
3.2.8 Zusätzliche Polypen	30
3.2.9 Tumorstadium nachukes	30

4.	<u>Spezielle klinisch-pathologische Untersuchungen an resezierten Fällen</u>	32
4.1	Methode	32
4.2	Beziehung zwischen Malignitätsgrad und lymphogener Metastasierung	34
4.3	Beziehung zwischen Malignitätsgrad und kontinuierlichem Wachstum des Tumors in der Darmwand	35
4.4	Beziehung zwischen kontinuierlichem Wachstum des Tumors in der Darmwand und lymphogener Metastasierung	36
4.5	Beziehung zwischen makroskopischem Tumortyp und lymphogener Metastasierung	37
5.	<u>Überlebenskurven</u>	39
5.1	Methode	41
5.2	Überlebenskurven des gesamten Patientengutes	51
5.2.1	Alle Fälle	53
5.2.2	Geschlecht	54
5.2.3	Alter	55
5.2.4	Natur des Eingriffs	57
5.2.5	Tumorlokalisation	60
5.2.6	Histologische Klassifikation	61
5.2.7	Malignitätsgrad bei Adenokarzinomen	62
5.3	Überlebenskurven der Resezierten	65
5.3.1	Tumorgröße	65
5.3.2	Minimale Entfernung des Tumors vom Resektionsrand	66
5.3.3	Makroskopischer Tumortyp	67
5.3.4	Kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand	68
5.3.5	Lymphknotenmetastasen	70

5.3.6	Zusätzliche Polypen	72
5.3.7	Tumorstadien nach Dukes	73
6.	<u>Diskussion</u>	75
6.1	Beziehungen zwischen den verschiedenen pathohistologischen Einzelbefunden	75
6.1.1	Malignitätsgrad und Lymphknotenmetastasen	76
6.1.2	Malignitätsgrad und kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand	77
6.1.3	Kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand und Lymphknotenmetastasen	78
6.1.4	Makroskopischer Tumortyp und Lymphknotenmetastasen	79
6.2	5-Jahres-Überlebensraten bei Berücksichtigung aller Patienten	80
6.2.1	Die verschiedenen Altersklassen	82
6.2.2	Die resezierten und nicht resezierten Patienten	83
6.2.3	Die makroskopisch radikal Resezierten und die makroskopisch nicht oder fraglich radikal Resezierten	83
6.3	5-JÜR bei kurativen Eingriffen	84
6.3.1	Die direkte Ausbreitung des Tumors in der Darmwand	86
6.3.2	Die lymphogene Metastasierung des Tumors	88
6.3.3	Die Tumorstadien nach Dukes	90
	Zusammenfassung	94
	Literaturverzeichnis	97

Einleitung

Das Kolonkarzinom ist einer der häufigsten malignen Tumoren des Menschen. Nach dem neuesten Bericht der End Results Group [2] sind rund 8% aller malignen Tumoren primär im Kolon lokalisiert. Nach Haenszel und Correa [27] beträgt die alterskorrigierte Inzidenzrate für das Kolonkarzinom rund 12 pro 100 000 Einwohner in der Bundesrepublik. Das Kolonkarzinom wird in den USA bei Frauen nur vom Mamma- (24%) und vom Cervix-Uteri-Karzinom (10%) an Häufigkeit übertroffen, bei Männern vom Lungen- und Bronchialkarzinom (17%) und vom Prostatakarzinom (12%).

Die Prognose der Patienten mit einem Kolonkarzinom wird hauptsächlich dadurch bestimmt, wie weit der Tumor bereits in die Darmwand bzw. in benachbarte Gewebe und Lymphknoten vorgedrungen ist. Valdés-Dapena [50] bemerkt, daß das maligne Potential des Kolonkarzinoms so extrem unterschiedlich sei, daß "für praktische Zwecke die verschiedenen Typen des Tumors eigentlich verschiedene Krankheiten darstellen". Nur bei radikaler Operation in einem frühen Stadium des Tumors besteht eine gute Heilungschance.

Klinisch läßt sich das Tumorstadium nur dann sicher bestimmen, wenn der Operateur grobe Fernmetastasen erkennt.

In allen anderen Fällen muß eine exakte pathologische Untersuchung des resezierten Materials eine zuverlässige Aussage liefern.

Diese Arbeit beschreibt die makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften von 173 einheitlich untersuchten Kolonkarzinomen, die von Mai 1969 bis Mai 1973 in der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen behandelt wurden. Der Einfluß der Histopathologie des Tumors auf die Prognose der Karzinomträger wird untersucht.

1. Definition des Materials

Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, die zwischen dem 08.05.69 und dem 07.05.73 in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wegen eines Kolonkarzinoms primär operiert wurden und bei denen die pathohistologischen Untersuchungen in der Abteilung für klinische Pathologie vorgenommen wurden.

Durch den Ausschluß aller Patienten, deren Tumor in anderen pathologischen Instituten untersucht wurde, soll eine möglichst große Einheitlichkeit der histologischen Kriterien erreicht werden. Mit der Auswahl nur der histologisch gesicherten Fälle wurde dem Vorschlag des "American Joint Comitee for Cancer staging and End Results Reporting" [1] Folge geleistet.

Alle Patienten, bei denen der aborale Resektionsrand unterhalb der peritonealen Umschlagsfalte lag, wurden als "Rektumkarzinom" von der Studie ausgeschlossen.

Es fanden sich 183 Patienten, die allen oben genannten Kriterien genügten. Davon hatten 9 Patienten ein "Doppelkarzinom", d.h. sie wiesen entweder zwei histologisch verschiedene Tumoren des Kolon auf oder einen

Kolontumor und einen weiteren Tumor mit anderer Lokalisation. In einem Fall wurde ein multizentrisches malignes Lymphom diagnostiziert.

Auch diese 10 Patienten wurden ausgeschlossen, da zu erwarten war, daß sie einen Trend einbringen könnten, der die Ergebnisse der solitären Kolonkarzinome verfälscht. Man kann zum Beispiel annehmen, daß ein zusätzliches Magen- oder Rektumkarzinom die Prognose des Patienten wesentlich beeinflußt, es ist aber nur sehr schwer möglich, abzuschätzen, in welchem Maße sich dieser Einfluß bemerkbar macht.

2. Methode

Name und Operationsdatum der beobachteten Patienten wurden der Kartei in der Abteilung für klinische Pathologie in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen entnommen. Mit Hilfe dieser Informationen wurden im Krankenblattarchiv die zugehörigen Patientennummern ermittelt. Jedem Patienten ist so in umkehrbar eindeutiger Weise eine 6-stellige Zahl zugeordnet, die es ermöglicht, ihn auch später jederzeit wiederzufinden.

Es wurde ein 5-seitiger Erhebungsbogen ausgearbeitet, auf dem alle interessierenden Daten mit den Ziffern 1 bis 9 verschlüsselt festgehalten wurden (siehe Seite 9 bis 13). Diese Daten fanden sich zum größten Teil in den Krankenblättern. Angaben über das Überleben der Patienten nach der Klinikentlassung konnten der Tumorkartei in der chirurgischen Ambulanz entnommen werden.

Die so gewonnenen Daten wurden auf Datenkarten abge-
locht und mit Hilfe verschiedener Sortierprogramme im
Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg ge-
ordnet.

- 1 -

ERHEBUNGSBOGEN : KOLON - Ca

laufende Nummer in der Studie :

Krankengeschichtennummer:

Geschlecht : 1 = männlich, 2 = weiblich

Alter zum Eintrittsdatum (in Jahren)

Eintrittsdatum:

Ausscheidedatum:

Kennung:

- 1 = Überlebend
2 = verst. vor Ende d. Studie
3 = lost case

Weitere Kennzeichnung:

- 1 = Überlebend, tumorfrei
2 = Überlebend, mit Tumor
3 = Überlebend, unbk. ob Tumor
4 = verstorben, postoperativ
5 = verstorben, später an Tumor
6 = verstorben, ohne Tumor
7 = verstorben, unbekannt an
welcher Ursache
8 = entfällt, da Kennung = 3

ANAMNESE

Grav. präsep. Tumorkomplikationen:

- 1 = keine
2 = massive Blutung
3 = freie Perforation mit diff.
" Peritonitis
4 = Perforation in Nachbarorgane
(auch innere Fistelbildung)
5 = gedeckte Perforation
6 = Ileus
7 = Exudative Enteropathie
8 = sonstige oder Kombination
aus den obigen

OPERATION. - REZEZIEREND ODER PALLIATIV

Natur des Eingriffs :

- 1 = resezierend, makrosk. lokal radikal ☐ 30
- 2 = resezierend, makrosk. lokal fragl. radikal
- 3 = resezierend, makrosk. sicher nicht radikal
- 4 = nicht resezierend, palliativ
- 5 = Probelapareotomie

Fälle resezierend : Art des Eingriffs :

- 1 = Hemikolektomie rechts ☐ 31
- 2 = Hemikolektomie links
- 3 = Segmentresektion ohne Sigma
- 4 = Sigmoresektion
- 5 = Kolektomie
- 6 = Proktokolektomie
- 7 = lokale Tumorexcision einschl. Polypektomie

Fernmetastasen :

- 1 = keine ☐ 32
- 2 = Leber
- 3 = Fernlymphknoten
- 4 = Carcinosis peritonei
- 5 = sonstige

Anus praeter :

- 1 = nein ☐ 33
- 2 = vorübergehend, später rückverlegt
- 3 = bereits vorhanden
- 4 = Rückverlegung vorgesehen, aber wegen Komplikation nicht durchgeführt
- 5 = Rückverlegung nicht vorgesehen
- 6 = in Folgeoperation angelegt

Mitentfernung anderer Organe:

- 1 = nein ☐ 34
- 2 = Bauchwand
- 3 = Blase, Teilresektion
- 4 = Blase, Zystektomie
- 5 = Adnexe
- 6 = Uterus
- 7 = Dünndarm
- 8 = Niere
- 9 = sonstige oder Kombination aus obigen

Tumorklassifikation :

- 1 = nach Histologiebefund (Resektion/Exstomie) ☐ 35
- 2 = nach Op. bzw. Röntgenbefund (Nichtresektion)

TUMORBESCHREIBUNG BEI RESEKTION / EKTOMIE

Tumorlokalisation :

(Zutreffendes
mit 2 signieren)

Appendix	☐	36
Caecum	☐	37
Kolon ascendens	☐	38
Flexura hepatica	☐	39
Kolon transversum	☐	40
Flexura lienalis	☐	41
Kolon descendens	☐	42
Sigma	☐	43

Tumorgröße :

1 = zirkulär und < 2 cm	☐	44
2 = zirkulär und 2 cm bis < 5 cm		
3 = zirkulär und > 5 cm		
4 = insulär, größter Ø < 2 cm		
5 = insulär, größter Ø 2 cm bis < 5 cm		
6 = insulär, größter Ø > 5 cm		

Entfernung zum Resektionsrand :

oral:	1 = 0 cm	☐	45
	2 = < 2 cm		
	3 = 2 - 5 cm		
	4 = > 5 cm		
	5 = minimale Entfernung von einem nicht näher gekennzeichneten Res.-Rand < 5 cm		
	6 = minimale Entfernung von einem nicht näher gekennzeichneten Res.-Rand > 5 cm		
	8 = entfällt, da Polypektomie		
	9 = keine Angaben		

eboral :	Schlüssel wie oben	☐	46
----------	--------------------	--------------------------	----

Makroskopischer Tumortyp :

1 = polypöse papillär	☐	47
2 = plattenartig, plattenartig exulceriert		
3 = exulceriert		
4 = eizirrhös		
8 = sonstiger Typ		

Pathologisches Stadium :

1 = Schleimhaut	☐	48
2 = Submucosa		
3 = Musc. propria innere Hälften		
4 = Musc. propria äußere Hälften		
5 = Subserosa		
6 = Serosa und/oder Nachbarorgane		

TUMORBESCHREIBUNG BEI RESEKTION + EKTOMIE - Fortsetzung

Nachbarorgane ergriffen:

vordere oder laterale Bauch- bzw. Beckenwand	☐	49
Magen	☐	50
Dünndarm	☐	51
Harnblase	☐	52
Ureter	☐	53
Milz	☐	54
Leber (als Nachbarorgan)	☐	55
Adnexe	☐	56
Uterus	☐	57
sonstige	☐	58

Lymphknotenbefall:

1 = tumornähe Lymphknoten befallen	☐	59
2 = tumorferne Lymphknoten befallen		
3 = Grenzlymphknoten befallen		
4 = sonstige Lymphknoten befallen		
5 = keine Lymphknoten befallen		
9 = keine Angaben		

Histologische Klassifikation:

1 = Adeno-Ca	☐	60
2 = Ca simplex anapl.		
3 = mucöses Ca		
4 = Siegelring-Ca		
5 = sonstiges epitheliales Ca		
6 = Kombination		
7 = mesenchymales Malignom		

Falls Adeno-Ca: Malignitätsgrad:

1 = I	☐	61
2 = II		
3 = III		
0 = entfällt, da kein Adeno-Ca		
9 = keine Angaben		

Entstehung:

1 = aus Polyp	☐	62
2 = aus Colitis ulcerosa		
9 = unbekannt		

Zusätzliche Polypen:

1 = keine	☐	63
2 = adenomatöse Polypen vorhanden		
3 = villöse Polypen vorhanden		

TUMORBESCHREIBUNG FALLS KEINE RESEKTION/ EKTOMIE

Histologische Klassifikation :

- | | | |
|-------------------------------|--------------------------|----|
| 1 = Adeno-Ca | ☐ | 60 |
| 2 = Ca simplex anapl. | | |
| 3 = mucöses Ca | | |
| 4 = Siegelring-Ca | | |
| 5 = sonstiges epitheliales Ca | | |
| 6 = Kombination | | |
| 7 = mesenchymales Malignom | | |

Falls Adeno-Ca : Malignitätsgrad :

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|----|
| 1 = I | ☐ | 61 |
| 2 = II | | |
| 3 = III | | |
| 8 = entfällt, da kein Adeno-Ca | | |
| 9 = unbekannt | | |

Tumorklassifikation:

- | | | |
|-------------------|--------------------------|----|
| Appendix | ☐ | 36 |
| Cecum | ☐ | 37 |
| Kolon ascendens | ☐ | 38 |
| Flexura hepatica | ☐ | 39 |
| Kolon transversum | ☐ | 40 |
| Flexura lienalis | ☐ | 41 |
| Kolon descendens | ☐ | 42 |
| Sigma | ☐ | 43 |

Nachbarorgane ergriffen :

- | | | |
|---|--------------------------|----|
| vordere oder laterale Bauch bzw. Beckenwand | ☐ | 49 |
| Magen | ☐ | 50 |
| Dünndarm | ☐ | 51 |
| Harnblase | ☐ | 52 |
| Ureter | ☐ | 53 |
| Milz | ☐ | 54 |
| Leber (als Nachbarorgan) | ☐ | 55 |
| Adnexe | ☐ | 56 |
| Uterus | ☐ | 57 |
| sonstige | ☐ | 58 |

3. Übersicht über das Krankengut

3.1 Übersicht über alle Patienten

Hier sind alle 173 Patienten berücksichtigt.

Sie umfassen 156 Patienten, bei denen der Tumor operativ entfernt wurde und 17 Patienten, bei denen nicht resezierende palliative Eingriffe oder nur Probelaparotomien vorgenommen wurden.

3.1.1 Geschlecht der Patienten

Es wurden 89 (51%) männliche und
84 (49%) weibliche Patienten
beobachtet.

Beide Geschlechter sind also fast gleichstark vertreten.

3.1.2 Alter der Patienten beim Eintritt in die Studie

Die Altersgruppen waren sehr unterschiedlich stark im Patientengut repräsentiert. Nur 1 Patient war jünger als 30 Jahre. Die meisten Patienten, nämlich 74 (43%) waren zwischen 60 und 69 Jahre alt.

Tabelle 1 : Besetzung der Altersgruppen

Alter	gesamt	männlich	weiblich
unter 50 Jahre	31 (18%)	16 (18%)	15 (18%)
50 - 59 Jahre	32 (18%)	14 (16%)	18 (21%)
60 - 69 Jahre	74 (43%)	37 (41%)	37 (44%)
70 Jahre u. älter	36 (21%)	22 (25%)	14 (17%)
	173 (100%)	89 (100%)	84 (100%)

Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt 61,2 Jahre; dabei war der jüngste Patient 24 Jahre alt, der älteste 89 Jahre.

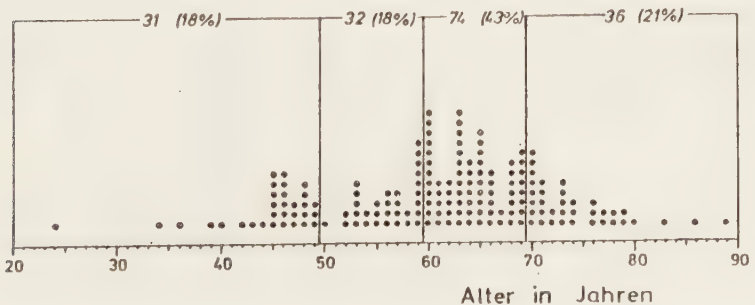


Abb. 1 : Altersverteilung der Patienten (n = 173)

3.1.3 Eintrittsdatum

Das Eintrittsdatum ist in jedem Fall der Tag des ersten therapeutischen operativen Eingriffs.

Bei palliativen Operationen bzw. bei Patienten, bei denen nur eine Probelaaparotomie vorgenommen wurde, zählt der Tag dieser Operation als Eintrittsdatum.

Es wurden operiert und in die Studie aufgenommen :

08.05.69 - 31.12.69	:	22	(13%)
01.01.70 - 31.12.70	:	33	(19%)
01.01.71 - 31.12.71	:	37	(21%)
01.01.72 - 31.12.72	:	60	(34%)
01.01.73 - 07.05.73	:	21	(13%)
		173	(100%)

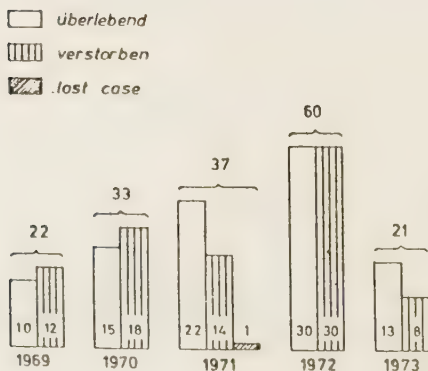


Abb. 2 : Jahr des Eintritts in die Studie

3.1.4 Natur des Eingriffs

Sämtliche 173 Patienten wurden am Tag ihres Eintritts in die Studie operiert. Bei 156 (90%) wurde eine Resektion vorgenommen, bei 17 Patienten (10%) ein Palliativeingriff oder eine Probelaparotomie.

Tabelle 2 : Natur des Eingriffs

resezierend, makroskopisch lokal radikal	128 (74%)	} 156 (90%) resezierend
resezierend, makroskopisch fraglich / nicht radikal	28 (16%)	
nicht resezierend, palliativ	7 (4%)	} 17 (10%) nicht resezierend
Probelaparotomie	10 (6%)	

3.1.5 Ausscheidedatum

Das Ausscheidedatum ist bei Patienten, die vor dem 08.05.74 verstorben sind, der Tag des Todes; bei Patienten, die das Ende der Studie überlebten, der 08.05.74.

Eine Patientin wurde bis Dezember 1972 beobachtet, dann konnte ihr Wohnsitz nicht mehr ausfindig gemacht werden. Sie scheidet als "lost case" am 01.12.72 aus.

3.1.6 Kennung

Mit dieser Variablen werden die beobachteten Fälle in drei Gruppen eingeteilt : in solche, die bei Ende der Studie noch lebten ("withdrawals"), solche, die vor Ende der Studie verstarben und in "lost cases".

Tabelle 3 : Kennung

	männlich	weiblich	gesamt
Überlebende am 08.05.74	50 (56%)	43 (51%)	93 (54%)
verstorben vor dem 08.05.74	39 (44%)	40 (48%)	79 (45%)
lost cases	-	1 (1%)	1 (1%)
	89 (100%)	84 (100%)	173 (100%)

Der χ^2 -Test ergibt mit den obigen Zahlen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

3.1.7 Weitere Kennzeichnung

Diese Variable sollte es ermöglichen, die unter 3.1.6 gebildeten Gruppen weiter zu differenzieren. Dies war bei einer großen Zahl von Patienten nicht möglich, da die Information "lebend" bzw. "verstorben" von den Standesämtern eingeholt wurde.

Exakte Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf nach der Klinikentlassung waren daher nur dann möglich, wenn der Patient weiterhin regelmäßig zur Kontrolluntersuchung erschien oder im Krankenhaus verstarb.

Tabelle 4 : Weitere Kennzeichnung

überlebend, bis Ende der Studie tumorfrei	39	(22%)
überlebend mit Tumor	1	(1%)
überlebend, unbekannt ob Tumor	53	(30%)
verstorben postoperativ, d.h. noch während des unmittelbar an die Operation anschl. Klinikaufenthaltes	23	(14%)
verstorben, später an Tumor	16	(9%)
verstorben, Ursache unbekannt	39	(22%)
verstorben, ohne Tumor	1	(1%)
lost case	1	(1%)
	173	(100%)

3.1.8 Gravierende praeoperative Tumorkomplikationen

Insgesamt wurde bei 15% aller untersuchten Patienten eine der unten aufgeführten praeoperativen Komplikationen beobachtet.

Tabelle 5 : Gravierende praeoperative Tumorkomplikationen

Ileus	18
massive Blutung	1
Perforation in Nachbarorgane und/oder innere Fistelbildung	2
gedeckte Perforation	1
Kombination aus den obigen	1
diffuse Peritonitis	2
	25

Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den nicht resezierten Patienten:

Bei den 17 nicht resezierten Patienten bestand in 6 Fällen (30%) eine präoperative Komplikation. Betrachtet man dagegen nur Patienten, bei denen eine Resektion vorgenommen wurde, so ergibt sich eine präoperative Komplikationsrate von 12% (19 von 156).

3.1.9 Fernmetastasen

In 34 Fällen (20% aller Patienten) wurden einzelne oder multiple Fernmetastasen registriert.

16 mal war die Leber befallen (10%), 4 mal paraaortale Lymphknoten. Bei 8 Patienten wurde eine Carcinosis peritonei festgestellt. 6 Patienten wiesen multiple oder sonstige Fernmetastasen auf.

Aus der Gruppe der Resezierten hatten 19 (13%) bereits Fernmetastasen, aus der Gruppe der Nichtresezierten 15 (80%).

Bei insgesamt 139 Patienten wurden keine Fernmetastasen beobachtet.

Tabelle 6 : Fernmetastasen

	bei Res.	bei Nicht- res.	ges.
Leber	11	5	16
Paraaortale Lymphknoten	2	2	4
Carcinosis peritonei	3	5	8
multiple oder sonstige	3	3	6
	19	15	34

3.1.10 Tumorlokalisation

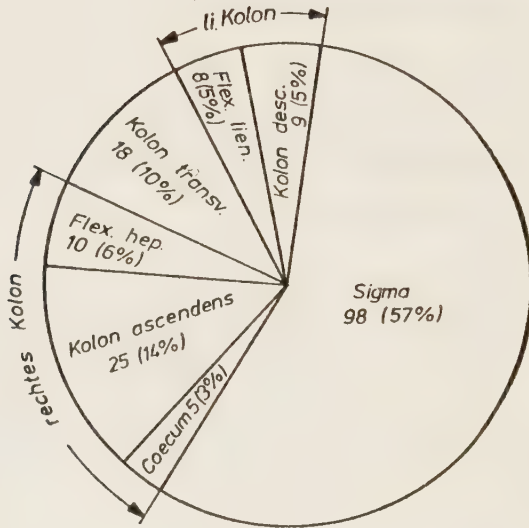


Abb. 3 : Lokalisation der beobachteten Tumoren (n=173)

Mehr als die Hälfte aller Tumoren fand sich im Bereich des Sigma; im rechten Kolon (Definition nach UICC) waren 40 (23%) lokalisiert, im Kolon transversum 18 (10%) und im linken Kolon 17 (10%).

3.1.11 Histologische Klassifikation

Alle 173 Tumoren wurden vom selben Pathologen histologisch untersucht.

Die überwiegende Mehrzahl, nämlich 154 Tumoren (89%), waren Adenokarzinome. Bei 15 Patienten (9%) wurde ein muköses Karzinom (= Karzinom mit überreichlicher extrazellulärer Verschleimung) diagnostiziert. Je 2 Patienten hatten ein Carcinoma simplex anaplasticum bzw. ein Siegelringzellkarzinom.

Tabelle 7 : Histologische Klassifikation

	alle Tumoren	resezierte Tumoren
Adenokarzinom	154 (89%)	139 (89%)
muköses Karzinom	15 (9%)	14 (9%)
Siegelringzellkarzinom	2 } (2%)	2 } (2%)
Carcinoma simplex anapl.	2 }	1 }
	173 (100%)	156 (100%)

3.1.12 Malignitätsgrad der Adenokarzinome

Bei den Adenokarzinomen wurde auf Grund ihrer Differenzierung der Malignitätsgrad bestimmt. Bei 8 sehr kleinen Probeexzisionen war dies nicht möglich.

Tabelle 8 : Malignitätsgrad der Adenokarzinome
bei allen Patienten

Malignitätsgrad I	21	(14 %)
Malignitätsgrad II	114	(78 %)
Malignitätsgrad III	11	(8 %)
nicht bestimmt	8	
154		

Tabelle 9 : Malignitätsgrad der Adenokarzinome
bei den resezierten Patienten

Malignitätsgrad I	21	(15%)
Malignitätsgrad II	109	(78%)
Malignitätsgrad III	9	(7%)
139 (100%)		

3.1.13 Vom Tumor ergriffene Nachbarorgane

Bei 23 Patienten hatte der Tumor bereits auf eines oder mehrere der unten aufgeführten Nachbarorgane übergegriffen.

Tabelle 10 : Vom Tumor ergriffene Nachbarorgane

vordere oder lat. Bauch- o. Beckenwand	7
Magen	2
Dünndarm	10
Harnblase	4
Ureter	0
Milz	2
Leber (Nachbarorgan, keine Fernmet.)	1
Adnexe	0
Uterus	1
sonstige	8
keine Nachbarorgane ergriffen	150 (86%)

Unter den 156 Patienten, bei denen eine Resektion vorgenommen wurde, war der Tumor bei 20 (13%) bereits in Nachbarorgane eingewachsen.

3.2 Zusätzliche Angaben bei resezierten Tumoren

Bei 156 Patienten (90%) konnte eine Resektion des Tumors vorgenommen werden.

3.2.1 Art der Resektion

Tabelle 11 : Art der Resektion

Hemikolektomie rechts	36	(23%)
Hemikolektomie links	7	(4%)
Segmentresektion (ohne Sigmaresektion)	6	(4%)
Sigmaresektion	81	(52%)
Kolektomie	20	(13%)
chirurgische Polypektomie	6	(4%)
	156	(100%)

3.2.2 Tumorgröße

Tabelle 12 : Tumorgröße

zirkulär und < 2 cm	1	(27%)
zirkulär und 2 cm bis ≤ 5 cm	41	
zirkulär und > 5 cm	47	(30%)
insulär, größter Ø < 2 cm	2	(31%)
insulär, größter Ø 2 cm bis ≤ 5 cm	46	
insulär, größter Ø > 5 cm	19	(12%)
	156	(100%)

3.2.3 Minimale Entfernung vom Resektionsrand

Es wurde jeweils die makroskopisch gemessene minimale Entfernung vom tumornahen Resektionsrand berücksichtigt. Bei den fehlenden 6 Patienten wurde eine chirurgische Polypektomie vorgenommen.

Tabelle 13 : Entfernung vom Resektionsrand

≤ 2 cm	0	
2 - 5 cm	46	(31%)
> 5 cm	104	(69%)

3.2.4 Makroskopischer Tumortyp

Tabelle 14 : Makroskopischer Tumortyp

polypös papillär	46	
		(38%)
plattenartig	14	
ulzerös	95	(61%)
szirrhös	1	(1%)
	156	(100%)

3.2.5 Kontinuierliches Wachstum des Tumors nn der Darmwand

Tabelle 15 : Kontinuierliches Wachstum des Tumors
in der Darmwand

Schleimhaut	5	
Submucosa	8	
		(17%)
Musc. propria, innere Hälfte	6	
Musc. propria, äußere Hälfte	7	
Subserosa	108	(69%)
Serosa und/oder Nachbarorgane	22	(14%)
	156	(100%)

3.2.6 Lymphknotenbefall

Tabelle 16 : Lymphknotenbefall

keine Lymphknoten befallen	83	(54%)
tumornahe Lymphkn. befallenn	41	(26%)
tumorferne Lymphkn. befallen	24	(15%)
	148	(100%)

Bei insgesamt 65 von 156 Patienten (41%) wurden metastatisch veränderte Lymphknoten im resezierten Material gefunden.

Bei 6 Patienten wurde eine chirurgische Polypektomie vorgenommen, dabei werden gemäß der Natur dieses Eingriffes keine Lymphknoten untersucht. Zweimal waren keine Lymphknoten im Resektionspräparat aufzufinden.

3.2.7 Tumorentstehung

Die Entstehung des Tumors ist bei 140 Patienten (90%) unbekannt; bei 16 Patienten (10%) ist er vermutlich aus einem Polypen entstanden.

3.2.8 Zusätzliche Polypen

Bei 26 Patienten (17%) waren zusätzlich adenomatöse Polypen vorhanden; zusätzliche villöse Polypen wurden bei keinem der 156 Patienten registriert.

3.2.9 Tumorstadium nach Dukes

Nach Dukes werden die resezierten Patienten in 5 Gruppen eingeteilt:

- A : keine Fernmetastasen und
 keine Lymphknotenmetastasen;
 der Tumor ist höchstens bis in die äußere Hälfte der Muscularis propria vorgedrungen, hat aber die Muscularis propria nicht überschritten.
- B : keine Fernmetastasen und
 keine Lymphknotenmetastasen;
 der Tumor hat die Muscularis propria überschritten; er ist bis in die Subserosa oder Serosa oder in Nachbarorgane vorgedrungen.
- C 1 : keine Fernmetastasen;
 nur tumornahe Lymphknoten sind neoplastisch infiltriert; das kontinuierliche Tiefenwachstum ist beliebig.

C 2 : wie C 1, jedoch sind auch tumorferne Lymphknoten neoplastisch infiltriert

D : Fernmetastasen sind vorhanden;
Lymphknotenmetastasen und kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand sind beliebig.

Bei 8 resezierten Patienten konnte keine Aussage über einen eventuellen Lymphknotenbefall gemacht werden (6 mal wurde eine chirurgische Polypektomie vorgenommen, 2 mal waren keine Lymphknoten im Resektionspräparat zu finden), sie lassen sich daher auch nicht in obiges Schema einordnen.

Tabelle 17 : Tumorstadium nachukes

a) alle resezierten Patienten

A	18	(12%)
B	61	(39%)
C 1	34	(22%)
C 2	15	(9%)
D	20	(13%)
	148	(95%)
nicht klass.	8	(5%)
	156	(100%)

b) die beurteilbaren kurativ resez. Pat.

A	18	(14%)
B	61	(48%)
C 1	34	(26%)
C 2	15	(12%)
	128	(100%)

38%

4.-----Spezielle klinisch-pathologische Untersuchungen

In diesem Kapitel wird die gegenseitige Abhängigkeit der verschiedenen klinischen und histopathologischen Variablen betrachtet.

Schon Dukes und Bussey [15] weisen darauf hin, daß vor allem die histologischen Merkmale des Tumors "eng miteinander korreliert und voneinander abhängig" seien. Es sei so, "als ob wir das gleiche Bild von verschiedenen Standpunkten aus betrachten, denn jedes der diskutierten pathologischen Merkmale ist nur eine andere Ausdrucksform für das Wachstumspotential des Primärtumors".

4.1 Methode

Die Unabhängigkeit von je zwei Zufallsvariablen wurde mit dem χ^2 -Test überprüft [43]. Es wurde jeweils versucht, die Nullhypothese : "X und Y (z.B. Malignitätsgrad des Tumors und lymphogene Metastasierung) sind unabhängig" bei Signifikanzniveau 5% zu widerlegen.

Schwierigkeiten beim Anwenden des χ^2 -Tests auf die aus dem vorliegenden Patientengut gewonnenen Kontingenztafeln traten vor allem durch schwach besetzte Felder (mehrere Erwartungswerte kleiner als 5) auf. Soweit

alle Erwartungswerte größer als 1 waren und ein sinnvolles Zusammenfassen von schwach besetzten Feldern nicht möglich schien, wurde trotzdem ein χ^2 -Test durchgeführt. Der Erwartungswert wurde in schrägen Ziffern unter der dazugehörigen absoluten Häufigkeit angegeben.

Es wurde untersucht zwischen welchen der Zufallsvariablen

- "Geschlecht",
- "Alter",
- "Tumorgröße",
- "makroskopischer Tumortyp",
- "kontinuierliches Tumorwachstum in der Darmwand",
- "Lymphknotenbefall",
- "zusätzliche Polypen",
- "histologische Klassifikation" und
- "Malignitätsgrad des Adenokarzinoms"

eine Abhängigkeit im oben angegebenen Sinn besteht.

Nachstehend sind die statistisch signifikanten Abhängigkeiten angeführt.

4.2 Beziehung zwischen Malignitätsgrad und lymphogener Metastasierung

Mal.- Grad	vom Tumor befallene Lymphknoten			gesamt
	keine	tumorn. Lymphkn.	tumorf. Lymphkn.	
I	15 (83%) 10,03	3 (17%) 5,22	0 (0%) 2,74	18 (100%)
II	56 (54%) 57,95	33 (32%) 30,16	15 (14%) 15,87	104 (100%)
III	2 (22%) 5,02	2 (22%) 2,61	5 (56%) 1,37	9 (100%)
	73	38	20	131

$$\hat{\chi}^2 = 18,11 > 9,49 = \chi^2_{4;0,05}$$

Mit dem Anstieg des Malignitätsgrades nimmt auch die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen signifikant zu : Während von den Tumoren mit Malignitätsgrad I nur rund 1/6 in die tumornahen Lymphknoten metastasierte und die tumorfernen Lymphknoten in jedem Fall frei blieben, hatte von den Tumoren mit Malignitätsgrad II bereits die Hälfte auf die tumornahen Lymphknoten übergegriffen, rund 1/7 hatte bereits tumorferne Lymphknoten erreicht. Von den Tumoren mit Malignitätsgrad III hatten schließlich mehr als 3/4 lymphogene Metastasen gesetzt, davon rund die Hälfte in tumorferne Lymphknoten.

4.3. Beziehung zwischen dem Malignitätsgrad und dem
kontinuierlichen Wachstum des Tumors in der
Darmwand

Mal.- Grad	Kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand			gesamt
	Schleimh./ Submucosa/ Musc. pr.	Sub- serosa	Serosa u./o. Nachb.	
I	8 (38%) 3,93	13 (62%) 14,50	0 (0%) 2,57	21 (100%)
II	18 (16%) 20,39	76 (70%) 75,28	15 (14%) 13,33	109 (100%)
III	0 (0%) 1,68	7 (78%) 6,22	2 (22%) 1,10	9 (100%)
	26	96	17	139

$$\hat{\chi}^2 = 10,05 > 9,49 = \chi^2_{4;0,05} .$$

Malignitätsgrad und kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand liefern auf Grund der schwachen Zellenbesetzung einen $\hat{\chi}^2$ -Wert, der nur bedingt zur Entscheidung herangezogen werden kann.

Während von den Tumoren mit Malignitätsgrad I noch 38 % auf Schleimhaut, Submucosa und Muscularis propria begrenzt waren und keiner die Serosa oder Nachbarorgane infiltriert hatte, erreichten bei Malignitätsgrad II bereits 14% die Organgrenze. Die Tumoren mit Malignitäts-

grad III hatten ausnahmslos die Muscularis propria überschritten, 78% waren in die Subserosa eingewachsen, 22% in die Serosa oder in benachbarte Organe.

4.4 Beziehung zwischen dem kontinuierlichen Wachstum des Tumors in der Darmwand und lymphogener Metastasierung

kont. Wachstum	vom Tumor befallene Lymphknoten			gesamt
	keine	tumorn. Lymphkn.	tumorf. Lymphkn.	
Muc./ Subm./ M. pr.	19 (95%) 11,22	1 (5%) 5,54	0 (0%) 3,24	20 (100%)
Sub- serosa	54 (51%) 59,45	36 (34%) 29,36	16 (15%) 17,19	106 (100%)
Ser./ Nachb.	10 (46%) 12,34	4 (18%) 6,09	8 (36%) 3,57	22 (100%)
	83	41	24	148

$$\chi^2 = 21,07 > 9,49 = \chi^2_{4;0,05}$$

Mit dem weiteren Eindringen des Tumors in die Darmwand werden Lymphknotenmetastasen signifikant häufiger : Tumoren, die nicht weiter als bis in die Muscularis propria vorgedrungen sind, haben nur selten (5%) Lymphknotenmetastasen. Hat der Tumor die Subserosa erreicht,

so sind in der Hälfte der Fälle (49%) auch schon die tumornahen Lymphknoten befallen, bei 15% der Patienten sogar tumorferne oder Grenzlymphknoten. Von den Tumoren, die bis in die Serosa oder in Nachbarorgane vorgedrungen sind, haben bereits 1/3 (36%) Metastasen in tumorfernen Lymphknoten gesetzt.

4.5 Beziehung zwischen dem makroskopischen Tumortyp und lymphogener Metastasierung

makr. Tumor- typ	vom Tumor befallene Lymphknoten			gesamt
	keine	tumorn. Lymphkn.	tumorf. Lymphkn.	
pol.- pap./ plat- ten- artig	38 (69%) 30,84	12 (22%) 15,23	5 (9%) 8,92	55 (100%)
ulze- rös	45 (48%) 52,15	29 (31%) 25,76	19 (21%) 15,08	93 (100%)
	83	41	24	148

$$\chi^2 = 6,53 > 5,99 = \chi^2_{2;0,05}$$

Bei Signifikanzniveau 5% läßt sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem makroskopischen Tumortyp und lymphogener Metastasierung nachweisen. Bei den makroskopisch polypös-papillären bzw. plattenartigen Tumoren

sind nur in 31% (rund 1/3) tumornahe und in 9% tumor-
ferne oder Grenzlymphknoten befallen, während die ent-
sprechenden Raten bei ulzerösen Tumoren 52% (1/2) bzw.
21% betragen.

5.-----Überlebenskurven

Berkson und Gage [5] beschrieben 1950 die "actuarial method", die eine Schätzung der Überlebensraten von Patienten erlaubt. Dabei wird nicht nur das postoperative Verhalten derjenigen Patienten betrachtet, die bereits 5 oder mehr Jahre vor Ende der Studie operiert wurden, sondern es werden alle bis zu diesem Zeitpunkt aufgetretenen Karzinomfälle berücksichtigt. Die Formel für die Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten im k-ten Zeitintervall ($Q_k = \frac{TOT_k}{EFF_k}$, siehe Seite 42) ist die Wiederentdeckung einer Formel, die bereits 1933 von W.H. Frost vorgeschlagen wurde [32]. Hauptgedanke der "actuarial method" ist der folgende:

Die Wahrscheinlichkeit, daß der Patient die Operation n Zeitintervalle überlebt, ist das Produkt der folgenden Einzelwahrscheinlichkeiten:

- die Wahrscheinlichkeit, die Operation um 1 Zeitintervall zu überleben (p_1),
- die Wahrscheinlichkeit, die Operation um 2 Zeitintervalle zu überleben, wenn der Patient bereits 1 Zeitintervall überlebt hat (p_2),
- ...
- die Wahrscheinlichkeit, die Operation um n Zeitintervalle zu überleben, wenn der Patient bereits n-1 Zeitintervalle überlebt hat (p_n).

Folglich hat die kumulierte Überlebensrate nach n Zeit-

intervallen die Gestalt $P_n = p_1 \cdot p_2 \cdot \dots \cdot p_n$, wobei die p_i die Überlebensraten der Patienten sind, die am Anfang des i -ten Zeitintervalls lebten [49]. Dabei nimmt man an, daß die p_i unabhängig sind.

Cutler und Ederer [14] lieferten eine ausführliche Anleitung für die Aufstellung einer Überlebens tafel und die Berechnung von kumulierten Überlebensraten. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Rechenmethode folgt im wesentlichen den Vorschlägen von Cutler und Ederer.

Es wurde untersucht, welche der Variablen "Geschlecht", "Alter", "Natur des Eingriffs", "Tumorlokalisation", "Histologische Klassifikation" und "Malignitätsgrad bei Adenokarzinomen" die 5-JÜR aller Patienten signifikant beeinflusst. Bei den resezierten Patienten wurden zusätzlich die Überlebenskurven in Abhängigkeit von den Variablen "Tumorgröße", "Minimale Entfernung des Tumors vom Resektionsrand", "Makroskopischer Tumortyp", "Kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand", "Lymphknotenmetastasen", "Zusätzliche Polypen" und "Tumorstadium nach Dukes" berechnet und auf signifikante Unterschiede in den 5-Jahresüberlebensraten geprüft.

5.1 Methode

Zum Berechnen der Überlebensraten wurde das Fortran-Programm PØ 6Ø des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz [48] benutzt. Das Programm PØ 6Ø druckt in 16 Spalten die wichtigsten Größen einer Überlebens tafel aus (Seite 44). Dabei steht in der k-ten Zeile in der

- 1.Spalte: X_k : untere Grenze des k-ten Zeitintervalls $[x_k, x_{k+1}[$.
- 2.Spalte: $MITTE_k$: Mitte des k-ten Zeitintervalls.
- 3.Spalte: $LAENGE_k$: Länge des k-ten Zeitintervalls (in dieser Studie wurde als Intervalllänge jeweils 3 Monate gewählt).
- 4.Spalte: $TOTAL_k$: Gesamtzahl der im k-ten Zeitintervall beobachteten Patienten.
- 5.Spalte: TOT_k : Anzahl der im k-ten Zeitintervall verstorbenen Patienten.
- 6.Spalte: $AUSG._k$: Anzahl der im k-ten Zeitintervall aus der Beobachtung ausgeschiedenen Patienten (lost cases).
- 7.Spalte: LEB_k : Anzahl der Patienten, die im k-ten Zeitintervall noch lebten und dann

ausschieden, weil zu diesem Zeitpunkt das Ende der Studie erreicht war (withdrawals).

- 8.Spalte: EFF_k : effektive Anzahl der im k-ten Zeitintervall unter Risiko stehenden Patienten (Man nimmt an, daß die Patienten im Durchschnitt in der Mitte des Intervalls aus der Studie ausscheiden bzw. aus der Beobachtung verloren werden und setzt daher $EFF_k = TOTAL_k - \frac{1}{2} \cdot (AUSG._k + LEB_k)$).
- 9.Spalte: Q_k : Sterbewahrscheinlichkeit im k-ten Zeitintervall ($Q_k = \frac{TOT_k}{EFF_k}$).
- 10.Spalte: P_k : Überlebenswahrscheinlichkeit $P_k = 1 - Q_k$.
- 11.Spalte: $F(K)$: Kumulierte Überlebensrate am Anfang des k-ten Zeitintervalls $F(K) = \prod_{i=0}^{k-1} P_i$, wobei $P_0 = 1$.
- 12.Spalte: $G(K)$: Schätzung der Wahrscheinlichkeitsdichte der Sterbewahrscheinlichkeit $G(K) = F(K) \frac{Q_k}{LAENGE_k}$.
- 13.Spalte: $R(K)$: Schätzung der Risikofunktion $R(K)$,

$$R(K) = \frac{2 \cdot O_k}{LAENGE_k \cdot (1 + P_k)} \cdot$$

14.Spalte: F_k : Standardabweichung der kumulierten Überlebensrate. F_k wird nach der Formel von Greenwood berechnet :

$$F_k = F(K) \cdot \left(\sum_{i=0}^{k-1} \frac{O_i}{EFF_i \cdot P_i} \right)^{1/2}.$$

15.Spalte: G_k : Standardabweichung der Wahrscheinlichkeitsdichte $G(K)$.

16.Spalte: R_k : Standardabweichung der Risikofunktion $R(K)$.

Abbildung 4 auf Seite 44 zeigt verkleinert den Computerausdruck, den das Programm PØ 6Ø bei Berücksichtigung aller Patienten liefert.

alle Patienten

INTERVALL		ANZAHL DER PATIENTEN		KUMULIERTE RATEN		STANDARD-ABWEICHUNGEN					
X	MITTE LAENGE	TOTAL	TOT AUSG.	EFF.	H	F(X)	G(X)	R(X)			
0.0	1.50	3.00	173.	29.	0.	173.0	0.0834	0.0834	0.0000	0.0164	0.0134
3.0	4.50	3.00	146.	12.	0.	144.0	0.0833	0.0231	0.0290	0.0284	0.0044
6.0	7.50	3.00	132.	10.	0.	132.0	0.0758	0.0193	0.0262	0.0323	0.0063
9.0	10.50	3.00	122.	6.	0.	122.0	0.0492	0.0116	0.0168	0.0347	0.0069
12.0	13.50	3.00	116.	6.	0.	111.5	0.0530	0.0120	0.0184	0.0357	0.0075
15.0	16.50	3.00	101.	5.	1.	96.5	0.0518	0.0110	0.0177	0.0367	0.0079
18.0	19.50	3.00	87.	1.	0.	84.0	0.0119	0.0024	0.0040	0.0376	0.0060
21.0	22.50	3.00	86.	2.	0.	75.5	0.0265	0.0052	0.0089	0.0379	0.0063
24.0	25.50	3.00	68.	2.	0.	64.0	0.0312	0.0060	0.0106	0.0369	0.0075
27.0	28.50	3.00	47.	3.	0.	53.5	0.0561	0.0105	0.0192	0.0393	0.0111
30.0	31.50	3.00	47.	1.	0.	46.0	0.0217	0.0038	0.0073	0.0411	0.0073
33.0	34.50	3.00	44.	2.	0.	41.0	0.0468	0.0064	0.0167	0.0416	0.0110
36.0	37.50	3.00	36.	0.	0.	33.0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0070
39.0	40.50	3.00	36.	0.	0.	28.0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0000
42.0	43.50	3.00	22.	0.	0.	20.6	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0000
45.0	46.50	3.00	19.	0.	0.	16.5	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0000
48.0	49.50	3.00	14.	0.	0.	-12.0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0000
51.0	52.50	3.00	10.	0.	1.	9.9	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0000
54.0	55.50	3.00	9.	0.	0.	7.0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0000
57.0	58.50	3.00	5.	0.	0.	2.5	0.0000	0.0000	0.0000	0.0434	0.0000
60.0	60.00	3.00	0.	0.	0.	0.0	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

Die Interpretation der Ergebnisse wird durch zwei Umstände erschwert :

- a) die verhältnismäßig geringe Gesamtzahl der Patienten (173),
- b) der hohe Anteil von withdrawals (54% bei allen Patienten, 59,5% bei den Resezierten).

Beides zusammen bewirkt, daß die effektive Anzahl der unter Risiko stehenden Patienten klein bleibt. Wie die Formel von Greenwood - $F_k = F(K) \cdot \left(\sum_{i=0}^{k-1} \frac{O_i}{EFF_i \cdot P_i} \right)^{1/2}$ - zeigt, ist die Varianz der kumulierten Überlebensrate im k-ten Zeitintervall - bei gleichem Verhalten der beobachteten Patienten - umso größer, je kleiner die EFF_i sind. So ergibt sich bereits bei der 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller Patienten eine Standardabweichung von 4,5%.

Unterteilt man das Patientengut in Gruppen, so verschlechtert sich diese Situation noch. Bei Halbierung der Fallzahl erhöht sich die Standardabweichung um rund 30%, bei Einteilung in 4 (etwa gleichstarke) Gruppen wird sie verdoppelt und bei Gruppen, die nur rund 1/10 aller Fälle umfassen, steigt sie auf das Dreifache an. Weiter kann man ohnehin nicht mehr unterteilen, da die Werte der Standardabweichungen nur für genügend große Stichprobenumfänge gelten.

Um zu testen, ob sich die Überlebenskurven $P_1(K)$, $P_2(K)$ von zwei Untergruppen signifikant unterscheiden, wird folgendes Verfahren benutzt:

Man bildet punktweise die Differenz $\text{DIFF}(K) = P_1(K) - P_2(K)$ und berechnet die doppelte Standardabweichung der Differenz $2 \text{ ST}(K)$ nach der Formel

$$2 \cdot \text{ST}(K) = 2 \cdot \sqrt{PP \cdot (1-PP) \cdot \left(\frac{1}{E_1} + \frac{1}{E_2} \right)} \quad , \quad \text{wobei}$$

$$E_i = \frac{P_i(K) \cdot (1-P_i(K))}{(F_{ik})^2} \quad \text{für } i = 1, 2 \quad \text{und}$$

$$PP = \frac{P_1 \cdot E_1 + P_2 \cdot E_2}{E_1 + E_2} \quad .$$

Liegt die Null nicht im Intervall

$$[\text{DIFF}(K) - 2 \text{ ST}(K), \text{DIFF}(K) + 2 \text{ ST}(K)] \quad ,$$

so ist die Differenz der beiden kumulierten Überlebensraten (mit Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$) signifikant von 0 verschieden, d.h. die beiden Überlebenskurven sind an dieser Stelle mit 95% Wahrscheinlichkeit nicht gleich [48].

Wie man aus den obigen Formeln sofort sieht, wächst die Standardabweichung der Differenz mit den Standardabweichungen der einzelnen Überlebenskurven, d.h. man braucht im vorliegenden Fall (kleine Patientenzahlen mit dementsprechend großen Standardabweichungen der Überlebens-

kurven) sehr große Differenzen in den Einzelwerten, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu bekommen.

In einigen Fällen wurden Überlebenskurven gezeichnet. Dabei wurde für Abszisse und Ordinate jeweils ein linearer Maßstab gewählt. Meist wurde der Übersichtlichkeit halber nur die kumulierte 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahres-Überlebensrate eingezeichnet.

Die in den Tabellen und Zeichnungen aufgeführten 5-JÜR sind nicht alterskorrigiert. Wo nichts anderes angegeben ist, wurden auch die postoperativ verstorbenen Patienten in die Berechnungen einbezogen.

Bei jeder Kurve wurde der Stichprobenumfang n und die kumulierte 5-Jahres-Überlebensrate in % angegeben. Weiter wurde die nach der Greenwood'schen Formel berechnete einfache Standardabweichung für die 5-Jahres-Überlebensrate eingezeichnet.

Punktierte Linien bedeuten bei den Überlebenskurven, daß in diesem Zeitraum kein Patient mehr beobachtet wurde, da alle vorher als withdrawals ausgeschieden oder verstorben sind.

Das Zeichen $\left\{ \begin{array}{c} \cdot \\ \cdot \\ \cdot \end{array} \right.$ in Tabellen oder Abbildungen verbindet

Untergruppen mit bei Signifikanzniveau 5% verschiedenen 5-Jahres-Überlebensraten. Auch in Tabellen wurde jeweils nur die einfache Standardabweichung der kumulierten 5-Jahres-Überlebensraten angegeben.

Einen Überblick über die 5-Jahres-Überlebensraten aller Patientengruppen, die im Laufe dieser Studie betrachtet wurden, vermitteln die folgenden beiden Abbildungen. Bei der Berechnung der 5-Jahres-Überlebensraten in Abbildung 5 wurden alle Patienten berücksichtigt, bei der Berechnung der 5-Jahres-Überlebensraten in Abbildung 6 nur diejenigen Patienten, bei denen der Tumor reseziert wurde.

KUMULIERTE 5-JAHRES-ÜBERLEBENSATEN

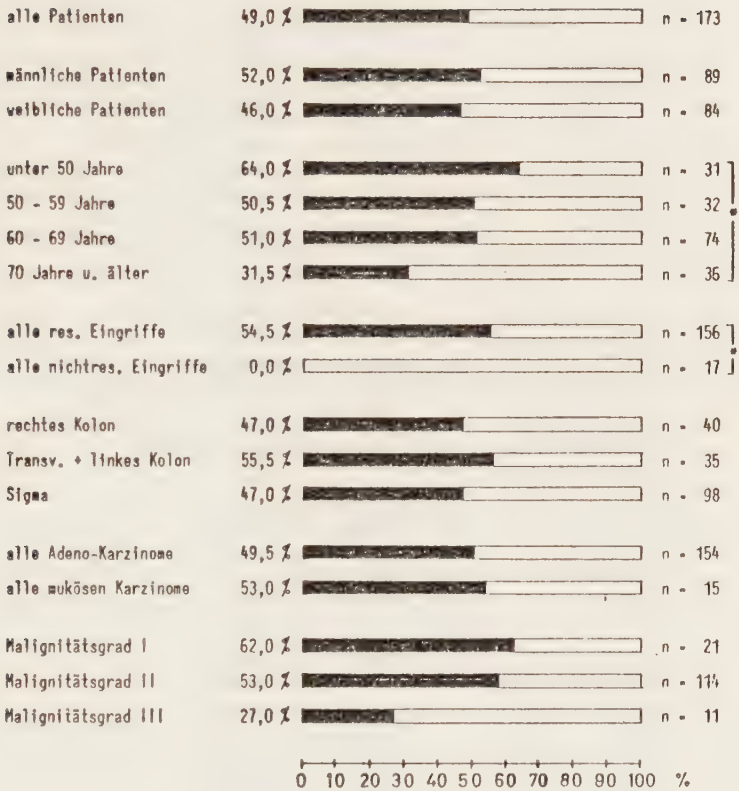
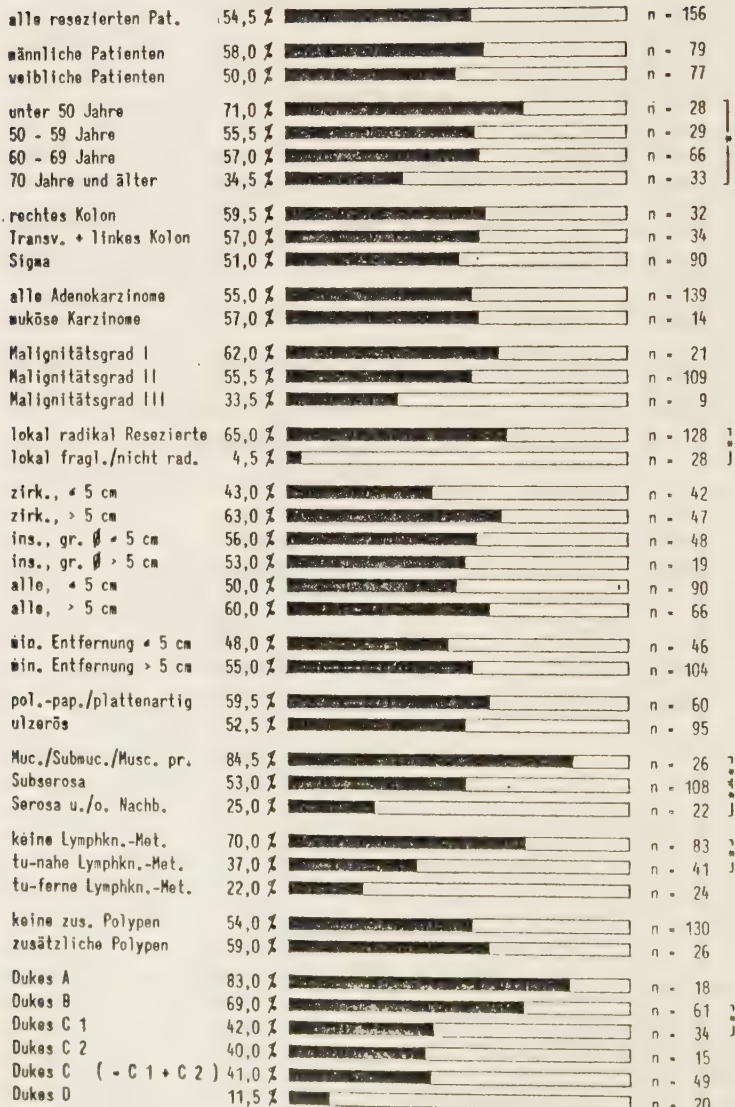


Abb. 5 : Übersicht über die kumulierten 5-JÜR bei Berücksichtigung aller Patienten.

Abb. 6 : (auf der nächsten Seite)

Übersicht über die kumulierten 5-JÜR der Patienten, bei denen der Tumor reseziert wurde!

KUMULIERTE 5-JAHRES-ÜBERLEBENS-RATEN



0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 %

5.2 Überlebenskurven des gesamten Patientengutes

Zunächst wurde die Überlebenstafel für alle beobachteten Patienten aufgestellt (Abb. 4 und 7). Wie erwartet verstarben die meisten Patienten (29) in den ersten 3 Monaten nach der Operation; darunter sind (nach 3.1.7) 23 postoperativ Verstorbene. Dann nimmt die Anzahl der Verstorbenen kontinuierlich ab. 36 und mehr Monate nach der Operation verstarb kein einziger der Beobachteten mehr, d.h. alle Überlebenskurven bleiben 3 Jahre nach der Operation konstant. Allerdings wurden auch nur 36 Patienten länger als 3 Jahre beobachtet.

Der Umstand, daß in den ersten 12 Monaten kein Patient lebend ausschied (keine withdrawals) erklärt sich daraus, daß alle in die Studie aufgenommenen mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden.

In Abbildung 7 wird die Überlebenstafel für alle 173 Patienten graphisch dargestellt.

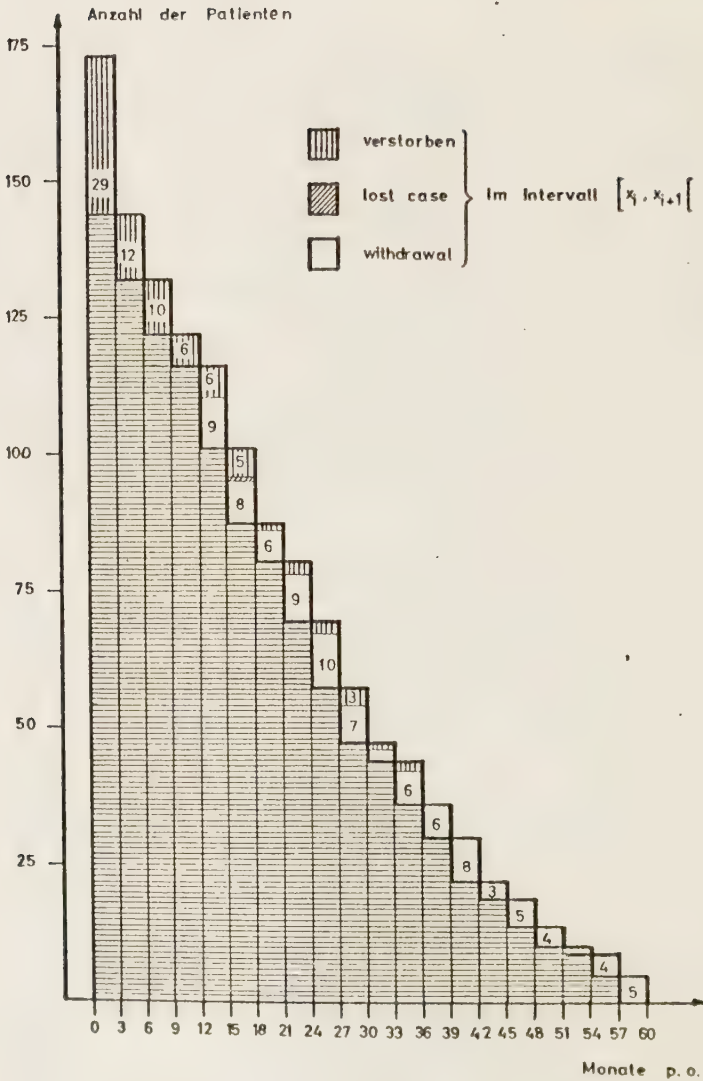


Abb. 7 : Graphische Darstellung der Überlebenstafel für alle Patienten ($n = 173$) .

5.2.1 Alle Patienten

Abbildung 8 zeigt die Überlebenskurve aller Patienten. Die Überlebensraten wurden im Abstand von 3 Monaten eingetragen. Einschließlich postoperativer Todesfälle ergab sich eine kumulierte 5-JÜR von $49 \pm 4,5\%$. Ohne Berücksichtigung der postoperativ Verstorbenen beträgt die 5-JÜR $57 \pm 5,5\%$.

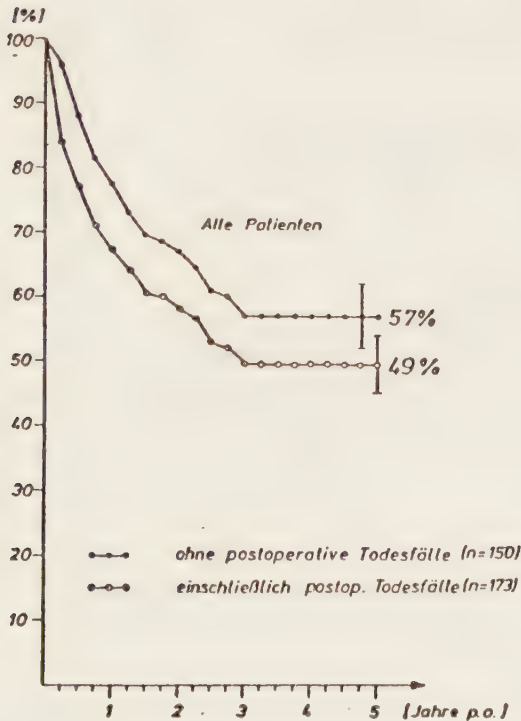


Abb. 8 : Kumulierte Überlebensraten aller Patienten mit und ohne postoperativ Verstorbenen.

5.2.2 Geschlecht

Die 5-JÜR aller männlichen Patienten beträgt 52% und liegt damit leicht über derjenigen aller weiblichen Patienten von 46%. Betrachtet man nur die Resezierten, so ergibt sich ein ähnliches Bild : Hier weisen die Männer eine 5-JÜR von 58% auf, die Frauen eine von 50%. Dieser Unterschied ist nicht signifikant, da die Standardabweichungen 6,5% bzw. 7,0% betragen.

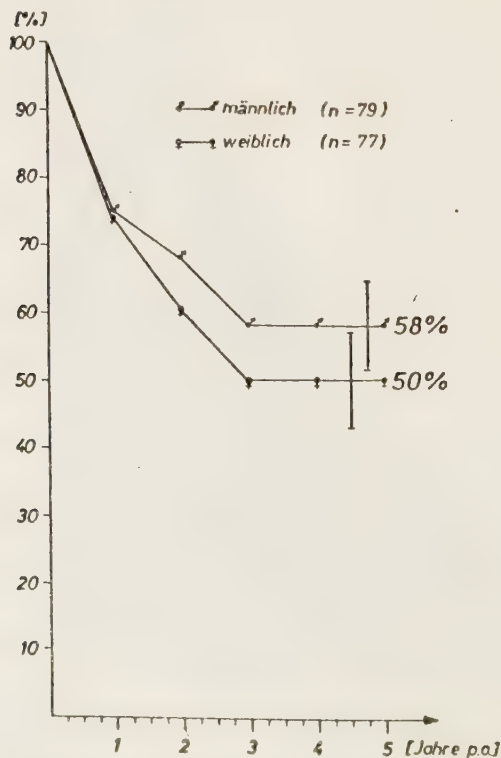


Abb. 9 : Kumulierte Überlebensraten der Resezierten
in Abhängigkeit vom Geschlecht.

5.2.3 Alter

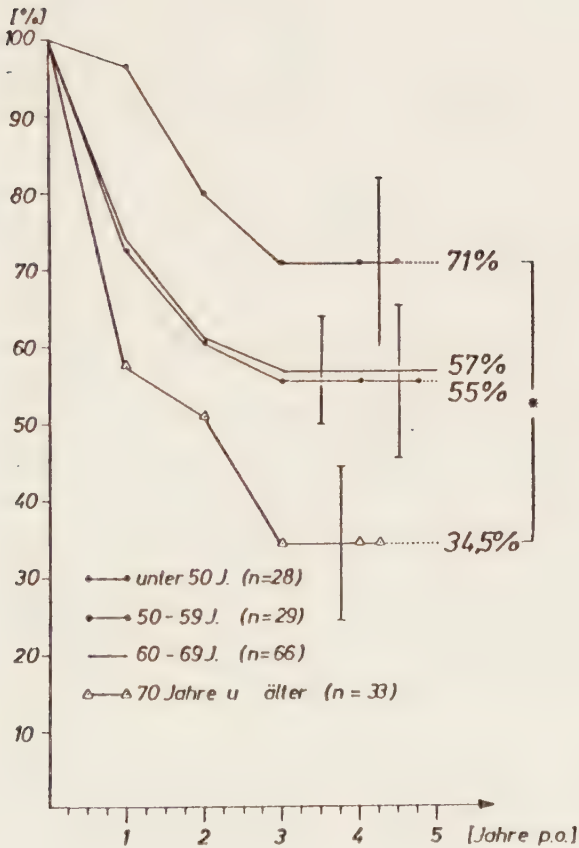


Abb. 10 : Kumulierte Überlebensraten der resezierten Patienten in Abhängigkeit von der Altersklasse.

Tabelle 18 : Kumulierte 5-JÜR aller Patienten in
Abhängigkeit von der Altersklasse

unter 50 Jahre	64,0 $\pm$ 11,0 %	(n = 31)	} *
50 - 59 Jahre	50,5 $\pm$ 9,5 %	(n = 32)	
60 - 69 Jahre	51,0 $\pm$ 6,5 %	(n = 74)	
70 Jahre und älter	31,5 $\pm$ 9,0 %	(n = 36)	

Betrachtet man nur die resezierten Patienten (Abb.10),
so ergibt sich ein ähnliches Bild :

Die jüngeren Patienten (unter 50 Jahre) haben mit
einer kumulierten 5-JÜR von 71,0 $\pm$ 11,0 % die günstig-
ste Prognose. Die beiden mittleren Altersgruppen (50-59
Jahre bzw. 60-69 Jahre) liegen darunter, ihre 5-JÜR
sind aber mit 55,5 $\pm$ 10,0 % bzw. 57,0 $\pm$ 5,0 % als
gleich zu betrachten. Die schlechteste Prognose haben
die Patienten, die 70 Jahre und älter sind. Ihre 5-JÜR
beträgt nur noch 34,5 $\pm$ 10,0 %.

Wegen der großen Standardabweichungen ist nur der Un-
terschied zwischen der ersten und der letzten Alters-
gruppe signifikant.

5.2.4 Natur des Eingriffs

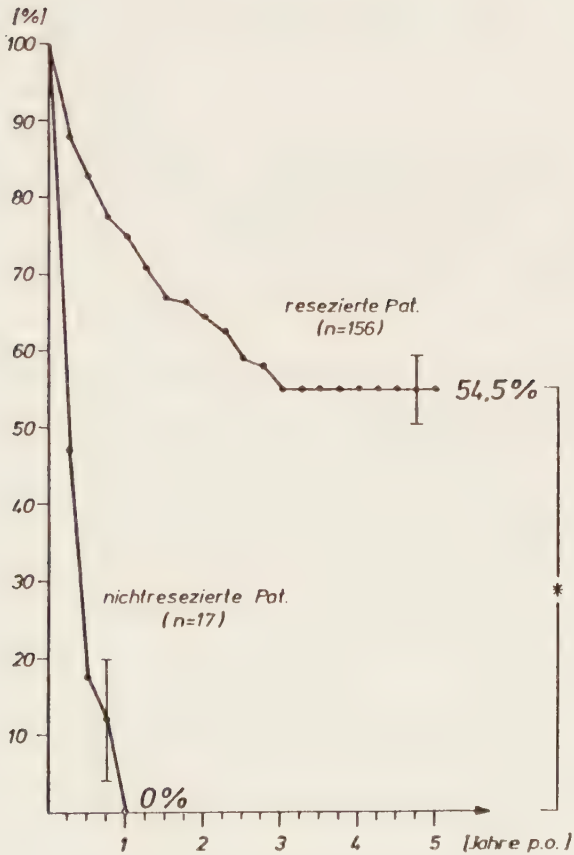


Abb. 11 : Kumulierte Überlebensraten von resezierten und nichtresezierten Patienten.

Alle 17 Patienten, bei denen nur ein palliativer Eingriff oder eine Probelaaparotomie vorgenommen wurde, waren 12 Monate nach der Operation verstorben (Abb. 11).

Die Patienten, bei denen der Tumor reseziert wurde, haben insgesamt eine 5-JÜR von $54,5 \pm 4,5 \%$.

Sie wurden weiter unterteilt in makroskopisch lokal radikal Operierte und makroskopisch nicht oder fraglich radikal Operierte. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist signifikant:

In der ersten beträgt die kumulierte 5-JÜR $65,0 \pm 5,0 \%$; von den Patienten der zweiten Gruppe konnte keiner länger als 3 Jahre beobachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die kumulierte Überlebensrate noch $4,5 \pm 6,0 \%$ (Abb. 12).

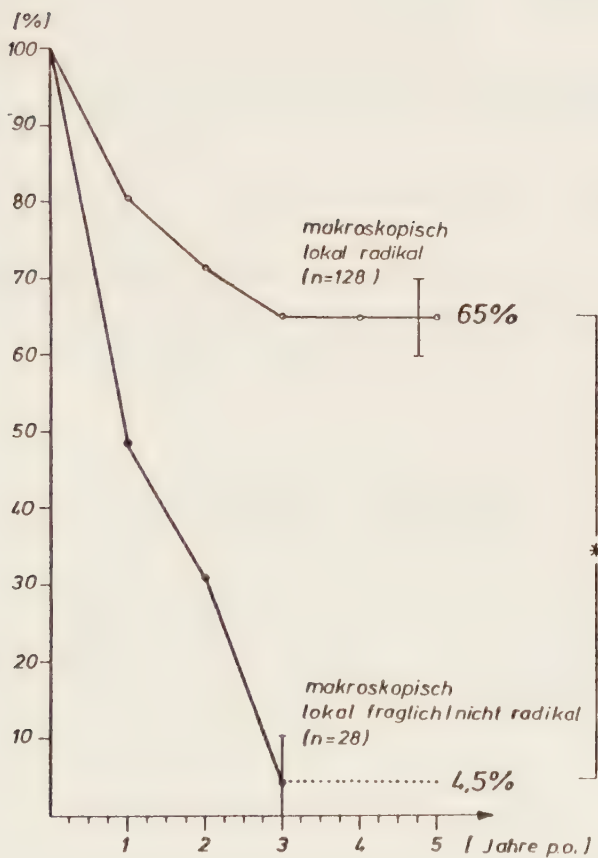


Abb. 12 : Kumulierte Überlebensraten der makroskopisch lokal radikal Operierten und der makroskopisch lokal fraglich oder nicht radikal Operierten.

5.2.5 Tumorlokalisation

Um genügend große Stichprobenumfänge zu erhalten, wurden Coecum, Kolon ascendens und Flexura hepatica zu "rechtes Kolon", Kolon transversum, Flexura lienalis und Kolon descendens zu "Transversum + linkes Kolon" zusammengefaßt.

Weder bei allen Patienten, noch bei den Resezierten allein ergaben sich signifikante Unterschiede in den Überlebensraten der nach der Lokalisation des Tumors geordneten Patientengruppen.

Tabelle 19: Kumulierte 5-JÜR aller Patienten in
Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

rechtes Kolon	47,0 $\pm$ 8,0 %	(n = 40)
Transversum + linkes Kolon	55,5 $\pm$ 9,5 %	(n = 35)
Sigma	47,0 $\pm$ 6,0 %	(n = 98)

Tabelle 20: Kumulierte 5-JÜR der resezierten Patienten
in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

rechtes Kolon	59,5 $\pm$ 9,0 %	(n = 32)
Transversum + linkes Kolon	57,0 $\pm$ 9,5 %	(n = 34)
Sigma	51,0 $\pm$ 6,5 %	(n = 90)

5.2.6 Histologische Klassifikation

Bezüglich dieser Variablen war das Patientengut sehr inhomogen: 154 Patienten mit Adenokarzinomen standen nur 15 mit mukösem Karzinom und je 2 mit Carcinoma simplex anaplasticum bzw. Siegelringzellkarzinom gegenüber.

Für diese 4 zuletzt genannten Patienten lassen sich selbstverständlich keine Überlebensraten berechnen; die Aussagekraft einer Überlebenskurve für die Patienten mit einem mukösen Karzinom, der nur ein Stichprobenumfang von 15 bzw. 14 zugrunde liegt, ist gering.

Tabelle 21 : Kumulierte 5-JÜR aller Patienten in
Abhängigkeit von der histologischen
Klassifikation des Tumors

Adenokarzinom	49,5 ± 4,5 %	(n = 154)
muköses Karzinom	53,0 ± 13,0 %	(n = 15)

Tabelle 22 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit von der histologischen
Klassifikation des Tumors

Adenokarzinom	55,0 ± 5,0 %	(n = 139)
muköses Karzinom	57,0 ± 13,0 %	(n = 14)

Von den beiden Patienten mit Carcinoma simplex anaplasticum verstarb einer postoperativ nach einer Probelaparotomie, der andere nach 7 Monaten.

Einer der Patienten mit Siegelringzellkarzinom verstarb 18 Monate nach der Operation, der andere schied nach 30 Monaten als withdrawal aus.

5.2.7 Malignitätsgrad bei Adenokarzinomen

Auch die Aufteilung der Patienten mit Adenokarzinom nach dem Malignitätsgrad des Tumors ergab sehr unterschiedliche Stichprobenumfänge.

Sicher zu klein ist die nur aus 11 Patienten bestehende Gruppe aller Patienten mit Malignitätsgrad III und die Gruppe der Resezierten mit Malignitätsgrad III (9 Fälle).

Trotzdem wurden die Ergebnisse der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Tabelle 23 : Kumulierte 5-JÜR aller Patienten in
Abhängigkeit vom Malignitätsgrad
des Adenokarzinoms

Malignitätsgrad I	62,0 $\pm$ 12,0 % (n = 21)
Malignitätsgrad II	53,0 $\pm$ 5,5 % (n = 114)
Malignitätsgrad III	27,0 $\pm$ 13,5 % (n = 11)

Tabelle 24 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit vom Malignitätsgrad
des Adenokarzinoms

Malignitätsgrad I	62,0 $\pm$ 12,0 % (n = 21)
Malignitätsgrad II	55,5 $\pm$ 5,5 % (n = 109)
Malignitätsgrad III	33,5 $\pm$ 16,0 % (n = 9)

Wegen der großen Standardabweichungen ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den 5-JÜR der drei Gruppen aufzeigen.

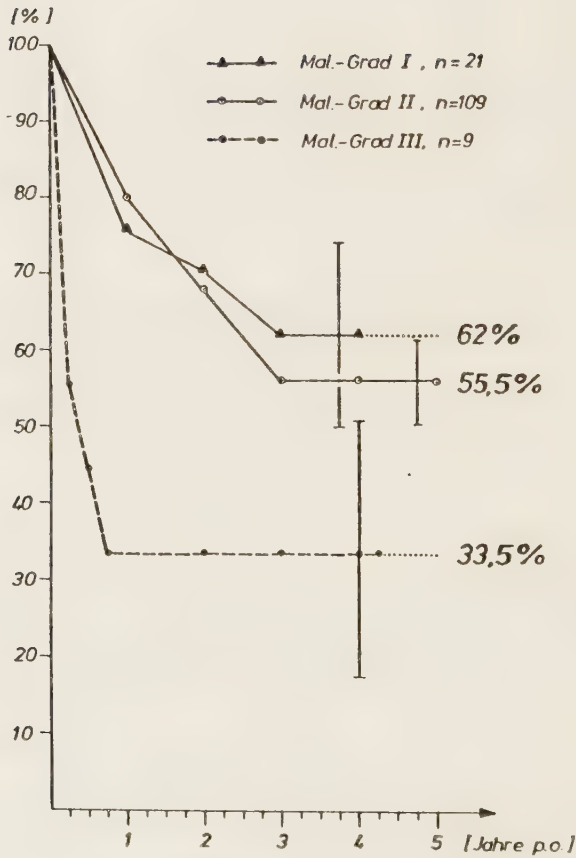


Abb. 13 : Kumulierte Überlebensraten der Resezierten in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Adenokarzinoms.

5.3 Überlebenskurven der Resezierten

Die Variablen Alter, Geschlecht, Natur des Eingriffs, Tumorlokalisation, Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad wurden bereits unter 5.2 mit abgehandelt.

5.3.1 Tumorgroße

Offenbar hatte die Größe des Tumors keinen eindeutigen Einfluß auf die Prognose der Patienten.

Bei den zirkulären Tumoren liegt die 5-JÜR der Patienten mit kleinen Tumoren (≤ 5 cm) bei 43%, die 5-JÜR der Patienten mit großen Tumoren (> 5 cm) beträgt 63,0 %.

Die kumulierten 5-JÜR der Patienten mit insulären Tumoren sind praktisch gleich.

Faßt man nun die kleinen und großen Tumoren, unabhängig davon, ob "insulär" oder "zirkulär", zusammen, so ergibt sich eine 5-JÜR von 50% bei den "kleinen" und von 60% bei den "großen" Tumoren.

Tabelle 25 zeigt die dazugehörigen Stichprobenumfänge

und Standardabweichungen.

Tabelle 25 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit von der Tumorgröße

zirkulär, ≤ 5 cm	43,0 $\pm$ 9,5 %	(n = 42)
zirkulär, > 5 cm	63,0 $\pm$ 7,0 %	(n = 47)
insulär, größter $\varnothing \leq 5$ cm	56,0 $\pm$ 8,5 %	(n = 48)
insulär, größter $\varnothing > 5$ cm	53,0 $\pm$ 13,0 %	(n = 19)
alle Tumoren ≤ 5 cm	50,0 $\pm$ 6,5 %	(n = 90)
alle Tumoren > 5 cm	60,0 $\pm$ 6,5 %	(n = 66)

5.3.2 Minimale Entfernung vom Resektionsrand

Es wurde unterschieden, ob die makroskopisch gemessene Entfernung des Tumors vom Resektionsrand kleiner oder größer als 5 cm war.

Die Fälle, bei denen die Resektion weiter im Gesunden erfolgte, haben eine leicht bessere Prognose.

Einzelheiten zeigt Tabelle 26.

Tabelle 26 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit von der minimalen
Entfernung des Tumors vom Resektionsrand

min. Entfernung $\leq$ 5 cm	48,0 $\pm$ 9,5 %	(n = 46)
min. Entfernung $>$ 5 cm	55,0 $\pm$ 5,5 %	(n = 104)

In den fehlenden 6 Fällen wurde eine Polypektomie
vorgenommen.

5.3.3 Makroskopischer Tumortyp

Es wurde unterschieden zwischen polypös-papillären bzw.
plattenartigen und ulzerösen Tumoren. Im Patientengut
befand sich auch ein szirrhöser Tumor, der in der
Berechnung der Überlebensraten nicht berücksichtigt
wurde.

Tabelle 27: Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit vom makroskopischen
Tumortyp

polypös-papillär/ plattenartig	59,5 $\pm$ 7,5 %	(n = 60)
ulzerös	52,5 $\pm$ 6,0 %	(n = 95)

Der Patient mit dem szirrhösen Tumor verstarb 7 Monate nach der Operation.

5.3.4 Kontinuierliches Tumorwachstum in der Darmwand

Das kontinuierliche Tumorwachstum in der Darmwand zeigte von allen untersuchten Variablen den stärksten Einfluß auf die Prognose der Patienten: Sie verschlechterte sich signifikant mit dem weiteren Eindringen des Tumors.

Tabelle 28 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit vom kontinuierlichen
Tumorwachstum in der Darmwand.

Mucosa/Submucosa/ Muscularis propria	84,5 ± 7,0 %	(n = 26)	J . J . J
Subserosa	53,0 ± 6,0 %	(n = 108)	
Serosa	25,0 ± 9,5 %	(n = 22)	

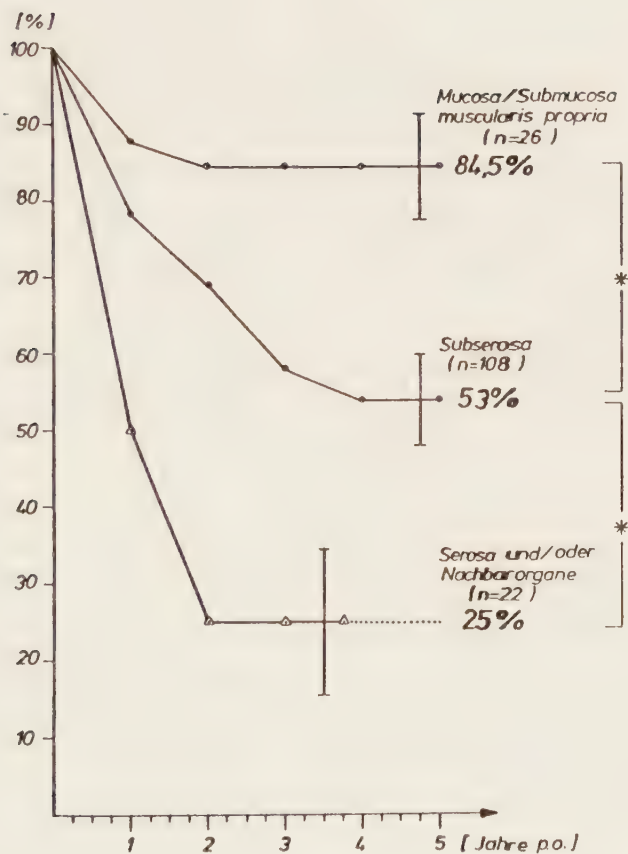


Abb. 14 : Kumulierte Überlebensraten der Resezierten
in Abhängigkeit vom kontinuierlichen
Tumorstadium in der Darmwand.

5.3.5 Lymphknotenmetastasen

Patienten, bei denen keine Lymphknoten infiltriert waren, hatten eine signifikant höhere 5-JÜR als Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden. Der Unterschied zwischen den 5-JÜR der Patienten, bei denen nur tumornahe Lymphknoten befallen waren und den 5-JÜR der Patienten mit Metastasen in tumorfernen Lymphknoten ist nicht mehr signifikant.

Tabelle 29 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit von der lymphogenen
Metastasierung des Tumors.

keine Lymphkn. infiltriert	70,0 $\pm$ 5,5 %	(n=83)	
tumornahe LK infiltriert	37,0 $\pm$ 10,5 %	(n=41)	
tumorferne LK infiltriert	22,0 $\pm$ 11,0 %	(n=24)	
LK-Metastasen insgesamt, ohne Berücksichtigung der Lokalisation	31,0 $\pm$ 8,0 %	(n=65)	

Die kumulierte 5-JÜR aller Patienten mit Lymphknotenmetastasen betrug 31,0 $\pm$ 8,0 % .

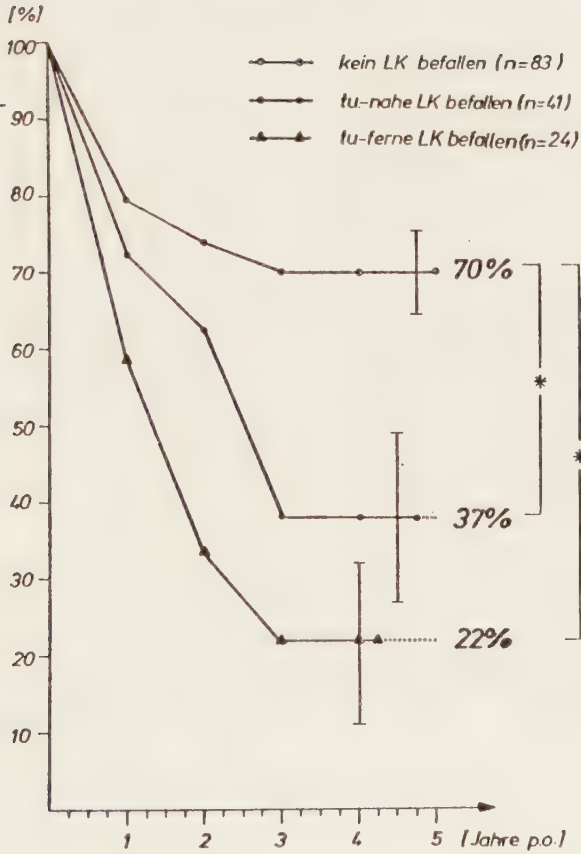


Abb. 15 : Kumulierte Überlebensraten der Resezierten in Abhängigkeit von der lymphogenen Metastasierung des Tumors.

5.3.6 Zusätzliche Polypen

Das Vorhandensein zusätzlicher Polypen hat auf das Überleben der Tumorpatienten keinen Einfluß.

Tabelle 30 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
 Abhängigkeit von zusätzlich
 vorhandenen Polypen

keine zusätzlichen Polypen	54,0 $\pm$ 5,0 %	(n = 130)
zusätzliche Polypen	59,0 $\pm$ 12,0 %	(n = 26)

5.3.7 Tumorstadien nach Dukes

Diese Einteilung erwies sich als sehr brauchbar.

Tabelle 31 : Kumulierte 5-JÜR der Resezierten in
Abhängigkeit vom Tumorstadium nach Dukes.

A	83,0 $\pm$ 9,0 %	(n = 18)	
B	69,0 $\pm$ 6,5 %	(n = 61)	]
C1	42,0 $\pm$ 12,0 %	(n = 34)	]
C2	40,0 $\pm$ 12,5 %	(n = 15)	]
C	41,0 $\pm$ 9,0 %	(n = 49)	]
D	11,5 $\pm$ 9,5 %	(n = 20)	]

Damit sind die Gruppen deutlich getrennt. Wegen der großen Standardabweichungen sind die Überlebenskurven allerdings nicht paarweise signifikant verschieden.

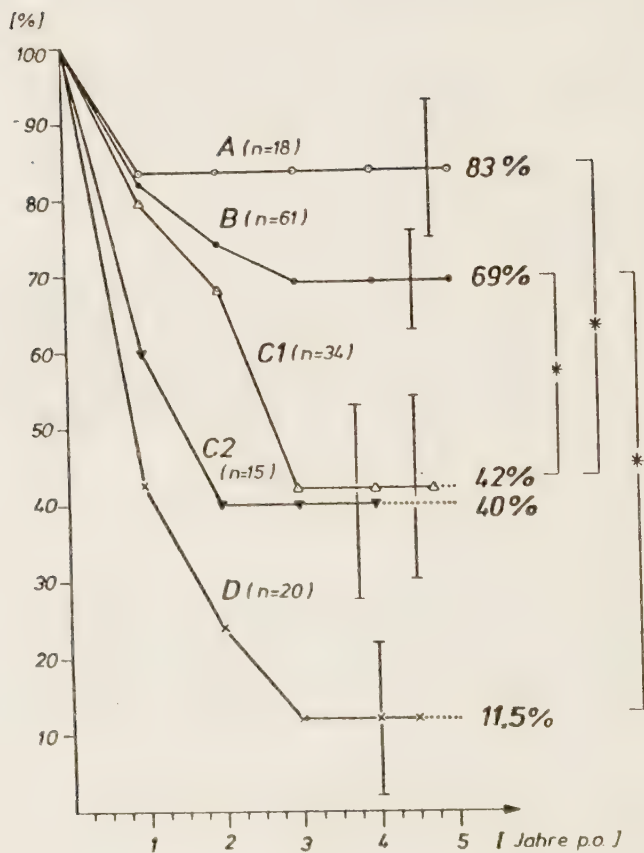


Abb. 16 : Kumulierte Überlebensraten der Resezierten
in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach Dukes.

6. Diskussion

6.1 Beziehungen zwischen den verschiedenen patho- histologischen Einzelbefunden

Der pathohistologische Befund an einem Kolonkarzinom umfaßt Aussagen zu einer ganzen Anzahl verschiedener Kategorien:

Lokalisation,
Tumorgröße,
makroskopischer Tumortyp,
Entfernung vom Resektionsrand,
Histologische Klassifikation,
Malignitätsgrad der Adenokarzinome,
kontinuierliches Tumorstadium in der Darmwand,
Lymphknotenmetastasen.

Es wurde geprüft, inwieweit zwischen diesen Einzelfaktoren untereinander Beziehungen bestehen. An unserem Untersuchungsgut konnte die gegenseitige Abhängigkeit von vier Paaren von Variablen statistisch gesichert werden:

6.1.1 Malignitätsgrad und Lymphknotenmetastasen

6.1.2 Malignitätsgrad und kontinuierliches Wachstum
des Tumors in der Darmwand

6.1.3 Kontinuierliches Wachstum des Tumors in der
Darmwand und Lymphknotenmetastasen

6.1.4 Makroskopischer Tumortyp und Lymphknotenmetastasen.

6.1.1 Malignitätsgrad und Lymphknotenmetastasen

Mit dem Anstieg des Malignitätsgrades nimmt die lymphogene Metastasierung insgesamt deutlich zu. Nicht nur die tumornahen, sondern auch die tumorfernen Lymphknoten waren häufiger befallen. Dieses letzte Ergebnis sollte allerdings wegen der geringen Zellenbesetzung der Kontingenztafel (3 Erwartungswerte sind kleiner als 5) vorsichtig interpretiert werden.

Rankin und Olson [41] beobachteten 1933 eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen dem Malignitätsgrad des Tumors und dem Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung.

Coller et al. [12] betrachteten 46 Kolonkarzinome und fanden die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen direkt proportional zum Grad der Zelldifferenzierung.

Mayo und Lovelace [35] fanden bei 247 untersuchten Karzinomen des Coecum und Kolon ascendens eine signifikante Zunahme von Lymphknotenmetastasen mit dem Malignitätsgrad.

6.1.2 Malignitätsgrad und kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand

Es gibt eine Reihe von Hinweisen darauf, daß ein höherer Malignitätsgrad des Tumors mit einem tieferen Vordringen in die Darmwand vergesellschaftet ist. Die geringe Anzahl von Tumoren mit Malignitätsgrad I bzw. III läßt allerdings im vorliegenden Patientengut eine exakte statistische Entscheidung über eine Abhängigkeit oder Unabhängigkeit dieser beiden Variablen nicht zu. Trotzdem ist bemerkenswert, daß keiner der Tumoren mit Malignitätsgrad I weiter als bis in die Subserosa vorgedrungen war, während umgekehrt alle Tumoren mit Malignitätsgrad III die Muscularis propria bereits durchbrochen hatten.

Bei Grinnell [25] waren 46% der Tumoren mit Malignitätsgrad I auf die Darmwand begrenzt, während es bei den Tumoren mit Malignitätsgrad III nur noch 8% waren.

Mayo und Lovelace [35] fanden, daß der Tumor um so weiter in die Darmwand vorgedrungen war, je höher sein Malignitätsgrad war.

Auch Copeland et al. [13] beobachteten, daß die Mehrheit der gut differenzierten Karzinome auf die Mukosa begrenzt blieb und "je schlechter der Tumor differen-

ziert war, desto größer war auch die Korrelation mit lymphogener Metastasierung und Invasion der Darmwand."

Exakte Zahlenangaben zu dieser Fragestellung waren allerdings in keiner der zitierten Arbeiten zu finden.

6.1.3 Kontinuierliches Wachstum des Tumors in der Darmwand und Lymphknotenmetastasen

Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen hängt bei den 148 Operierten dieser Studie, bei denen Lymphknoten histologisch untersucht wurden, in statistisch signifikanter Weise vom Tumorstadium ab: Bevor der Tumor die Muscularis propria durchbrochen hat, setzt er nur in seltenen Fällen ($1/20 = 5\%$) Lymphknotenmetastasen; von den 128 Patienten, bei denen der Tumor bereits weiter vorgedrungen war, hatten dagegen 64 (50%) bereits Metastasen in tumornahen oder tumorfernen Lymphknoten.

Galante [18] fand einen ähnlichen Zusammenhang: von 466 "auf die oberflächlichen Lagen der Darmwand begrenzten Tumoren" hatten nur 151 (32%) lymphogen metastasiert, von 368 weiter vorgeschrittenen dagegen 172 (47%). Auch hier ist der Unterschied der Verteilungen statistisch signifikant.

6.1.4 Makroskopischer Tumortyp und Lymphknotenmetastasen

Es zeigte sich, daß die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen für die beiden in dieser Studie unterschiedenen makroskopischen Tumortypen ("polypös-papillär/plattenartig" und "ulzerös") signifikant verschieden sind. Die Tendenz zeigt sich klar beim Vergleich der absoluten Häufigkeiten mit den Erwartungswerten: bei den makroskopisch polypös-papillären bzw plattenartigen Tumoren sind häufiger als erwartet keine Lymphknoten befallen, während die Erwartungswerte für den Befall tumornaher und tumorferner Lymphknoten jeweils über den beobachteten Häufigkeiten liegen. Bei den ulzerösen Tumoren ist es gerade umgekehrt.

Coller et al. [12] unterteilten die Tumoren in polypöse und unbewegliche ("sessile"). Sämtliche 46 von ihnen beobachteten Kolonkarzinome zeigten Ulzeration. Von den 40 polypösen Tumoren wiesen 23 Lymphknotenmetastasen auf, von 6 unbeweglichen Tumoren nur einer. Mit dem χ^2 -Test läßt sich hier keine Abhängigkeit zeigen.

Rankin und Olson [41] beobachteten, daß diejenigen malignen Tumoren, die in das Lumen vorwachsen, bessere Heilungsergebnisse bringen als jene, bei denen das Wachstum hauptsächlich in Richtung Serosa gerichtet ist. Sie führen dies darauf zurück, daß ein Prozeß, der

in die Serosa einwächst, schneller lymphatische Strukturen erreicht und daher eher disseminiert.

6.2 5-Jahres-Überlebensraten bei Berücksichtigung aller Patienten

Tabelle 32 stellt die 5-JÜR aller Erlanger Patienten den 5-JÜR einiger anderer Kliniken gegenüber. Obwohl sorgfältig darauf geachtet wurde, nur Kolonkarzinome einzubeziehen (die Ergebnisse nach Behandlung des Rektumkarzinoms liegen in fast allen betrachteten Studien unter denen des Kolonkarzinoms), wiesen die angegebenen absoluten unkorrigierten 5-JÜR doch große Unterschiede auf. Dies wurde auch von anderen Autoren beobachtet ([6] , [16] , [17] , [19]).

Wie die Zusammenstellung auf Seite 81 zeigt, liegt die 5-JÜR aller Operierten zwischen 24% [39] und 50%. Höheren 5-JÜR liegen speziell ausgewählte Patientenkollektive zugrunde oder sie sind alterskorrigierte Werte.

Tabelle 32: Absolute unkorrigierte 5-JÜR aller operativ behandelten Patienten (d.h. Resezierte und solche Patienten, bei denen ein Palliativ-eingriff oder eine Probelaaparotomie vorgenommen wurde).

Autor	Erh.-Zeitr.	5-JÜR	n
Grinnell [26]	1916-1945	30%	813
Gilbertsen ¹⁾²⁾ [20]	1940-1950	32%	404
Copeland et al. [13]	1941-1956	44%	570
Speck et al. ¹⁾³⁾ [46]	1931-1960	34%	737
Hughes [29]	1947-1962	44%	143
Gilbertsen ¹⁾²⁾ [21]	1940-1963	35%	871
Palumbo [39]	1948-1963	24%	156
Beahrs und Sanfelippo [4]	1964	48%	222
Galante et al. [18]	1913-1965	44%	975
Gazzaniga et al. ¹⁾ [19]	1952-1966	34%	134
eigene Patienten	1969-1973	49%	173

1) nur Adenokarzinome

2) einschließlich inoperable Fälle

3) nur Kolon transversum und Kolon descendens

n ist die Anzahl der Patienten, auf Grund deren Beobachtung die 5-JÜR berechnet wurde.

Signifikante Unterschiede in den 5-JÜR zeigen folgende Untergruppen aller Operierten (d.h. Resezierte und solche Patienten, bei denen ein Palliativeingriff oder eine Probelaparotomie vorgenommen wurde):

6.2.1 Die verschiedenen Altersklassen

6.2.2 Die resezierten und nicht resezierten Patienten

6.2.3 Die makroskopisch radikal Resezierten und die makroskopisch nicht oder fraglich radikal Resezierten.

6.2.1 Die verschiedenen Altersklassen

Es wurde mehrfach beobachtet, daß junge Patienten unter 30 Jahren eine besonders schlechte Prognose haben ([41],[44],[12],[35]). Da in dieser Studie nur ein Fall in diese Altersklasse fiel, kann zu dieser Frage nicht Stellung genommen werden. Andere Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Prognose ([18],[20],[25],[26]). Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation 70 Jahre oder älter waren, verschlechtert sich die Prognose im Erlanger Patientengut signifikant. Scudamore [44] und Gilbertson [20] beobachteten Ähnliches.

6.2.2 Die resezierten und nicht resezierten Patienten

Sämtliche 17 Patienten, bei denen der Tumor nicht reseziert wurde, waren 1 Jahr nach dem Eingriff verstorben. Auch bei Gilbertsen [20] und Mayo et al. [35] betrug die 5-JÜR der Nichtresezierten 0%. Bei Galante et al. [18] lebten nach 5 Jahren noch 2% der Patienten, die nur laparotomiert wurden.

6.2.3 Die makroskopisch radikal Resezierten und die makroskopisch nicht oder fraglich radikal Resezierten

Bei den 28 Patienten, bei denen die Radikalität der Resektion fraglich war, betrug die kumulierte Überlebensrate nach 3 Jahren noch $4,5 \pm 6,0$ %, im Gegensatz zu einer 5-JÜR von 65% bei den radikal Operierten. Bei Galante [18] beträgt die 5-JÜR bei radikalen Operationen 59%, bei nichtradikalen 3%. Die entsprechenden Raten bei Gilbertsen [20] sind 62% und 0%, bei Postlethwait [40] 35% und 0%, bei Hughes [29] 79% und 0%.

Es besteht also kein Zweifel daran, daß Patienten, bei denen der Tumor radikal reseziert wurde, eine signifikant bessere Prognose haben als solche, bei denen noch Tumorrreste im Abdomen zurückblieben.

6.3 5-JÜR bei kurativen Eingriffen

In den zitierten Arbeiten herrscht weitgehend Einigkeit über den Begriff des "kurativen Eingriffs". Er wird definiert als eine resezierende Operation, bei der nach Ansicht des Operateurs alles Tumorgewebe radikal entfernt wurde. Dies entspricht den makroskopisch lokal radikal resezierten Patienten dieser Studie. Trotz der einheitlichen Begriffsbildung schwanken die in Tabelle 33 angegebenen 5-Jahres-Überlebensraten erheblich. Die von Hughes [29] beobachtete 5-JÜR von 79% ist rund 4 mal so hoch wie die von Kronberger und Tscherne [31] angegebene von 20%. Dabei ist bei diesen beiden Untersuchungen der Erhebungszeitraum beinahe identisch. Der erhebliche Unterschied in den 5-JÜR läßt sich vermutlich nur mit einer verschiedenen Zusammensetzung der Patientenkollektive hinsichtlich prognostisch einflußreicher Faktoren erklären.

Signifikanten Einfluß auf die Überlebensraten innerhalb der resezierten Fälle dieser Studie zeigten:

- 6.3.1 Die direkte Ausbreitung des Tumors in der Darmwand
- 6.3.2 Die lymphogene Metastasierung des Tumors
- 6.3.3 Das Tumorstadium nach Dukes.

Tabelle 33 : 5-JÜR bei kurativen Eingriffen
(unkorrigierte Werte)

Autor	Erh.-Zeitr.	5-JÜR	n
Rankin und Olson [41]	1907-1927	51% ^{*)}	453
Gilchrist und David [23]	vor 1942	64%	88
Postlethwait [40]	1931-1940	35%	43
Grinnell [26]	1916-1945	46%	521
Griffin et al. [24]	1939-1948	62% ^{*)}	425
Ransom [42]	1934-1949	63% ^{*)}	235
Muir [38]	1945-1950	57% ^{*)}	77
Kootz [30]	1946-1955	37%	63
Metzl und Berger [37]	1949-1958	48%	23
Hartmann u. Hausschild [28]	1945-1962	43%	88
Hughes [29]	1947-1962	79%	80
McSherry et al. [36]	1932-1962	52%	484
Gazzaniga et al. [19]	1952-1963	47%	102
Kronberger und Tscherne [31]	1944-1963	20%	76
Bacon [3]	1940-1965	68% ^{*)}	519
Galante et al. [18]	1913-1965	59%	712
eigene Patienten	1969-1973	65%	128
eigene Patienten	1969-1973	72% ^{*)}	115

n ist die Anzahl der Patienten, auf Grund deren Beobachtung die 5-JÜR berechnet wurde. Die mit einem ^{*)} versehenen 5-JÜR wurden ohne Berücksichtigung der postoperativen Sterblichkeit berechnet.

6.3.1 Die direkte Ausbreitung des Tumors in der

Darmwand

Die direkte Ausbreitung des Tumors in der Darmwand zeigte von allen untersuchten Variablen den deutlichsten Einfluß auf die Prognose der Patienten. Die in dieser Studie unterschiedenen Gruppen zeigten paarweise signifikant verschiedene 5-JÜR. Die 5-JÜR betrug bei Begrenzung des Tumors auf Mucosa, Submucosa und Muscularis propria 85%, bei Vordringen bis in die Subserosa 53%, bei weiterer Invasion noch 25%. Leider liegen nur wenige vergleichbare 5-JÜR anderer Untersucher vor.

Galante et al. [18] beobachteten bei 230 Patienten mit Karzinomen in den oberflächlichen Schichten der Darmwand nach kurativen Eingriffen eine 5-JÜR von 49%, wenn das Karzinom in die Muskelschichten eingedrungen war, sank die 5-JÜR auf 35%.

Bei Kronberger und Tscherne [31] hatten bereits 94% aller radikaloperierten Tumoren die Organgrenze überschritten, dies könnte die ungewöhnlich niedrige 5-JÜR von 20% nach kurativen Eingriffen erklären.

Ransom [42] berichtet von Patienten, bei denen das Karzinom auf die Darmwand begrenzt blieb, eine 5-JÜR von 69%. Die 5-JÜR fiel auf 31%, wenn der Tumor bis ins

perikolische Fettgewebe vorgedrungen war.

Auch Shepherd und Jones [45] beobachteten eine Verschlechterung der Prognose der Patienten in Abhängigkeit von der lokalen Ausbreitung des Tumors in der Darmwand. Bei Prozessen, die weniger als 0,5 cm tief eingedrungen waren, betrug die Operationsmortalität 3,4%, die 5-JÜR (ohne Operationsmortalität) 76%. Eine Ausdehnung des Karzinoms von 0,5-1,5 cm in der Darmwand hatte eine Operationsmortalität von 9,8% und eine 5-JÜR von 70% zur Folge. Bei weiterem Vordringen des Tumors ergab sich eine Operationssterblichkeit von 11,5% und eine 5-JÜR von 57%.

Valdés-Dapena [50] gibt seine 5-JÜR ohne Operationssterblichkeit und unter Ausschluß aller Patienten, die ein Tumorrezidiv zeigten oder nicht an einem Karzinom verstarben, an. Die 5-JÜR der Patienten mit einem oberflächlichen Karzinom betrug 100% (10/10), bei Invasion des Tumors in die Submucosa 89% (17/19), bei beliebiger Invasion in tiefere Darmschichten 44% (39/89).

6.3.2 Die lymphogene Metastasierung des Tumors

Tabelle 34: 5-JÜR nach kurativen Eingriffen in
Abhängigkeit von der lymphogenen
Metastasierung des Tumors

Autor	5-Jahres-Überlebensrate	
	Lymphkn. ♂	Lymphkn. ♀
Gilchrist u. David [23]	88% (n= 32)	50% (n= 56)
Griffin et al. [24]	77% (n=196)	49% (n=229)
Grinnell [26]	68% (n=184)	37% (n=117)
Mayo und Lovelace [35]	64% (n=173)	47% (n=125)
Rankin und Olson [41] (nur rechtes Kolon)	66% (n= 64)	39% (n=123)
Rankin und Olson [41] (nur linkes Kolon)	56% (n= 82)	29% (n=184)
Ransom [42]	71% (n=137)	52% (n= 62)
Gazzaniga et al. [19]	59% (n= 61)	35% (n= 34)
eigene Patienten	72% (n= 79)	41% (n= 49)

Tabelle [34] zeigt den Einfluß von zum Operationszeitpunkt vorhandenen Lymphknotenmetastasen auf die 5-JÜR der Patienten bei verschiedenen Autoren. Die 5-JÜR der Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Lymphkn. ♀) beträgt überall etwas mehr als die Hälfte der 5-JÜR der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (Lymphkn. ♂). n ist die Anzahl der beobachteten Patienten.

Tabelle 35: Anteil von Patienten mit Lymphknotenmetastasen und 5-JÜR der kurativ behandelten Patienten.

Autor	Anteil von Pat. mit Lymphkn.-Metastasen	5-JÜR aller kurativ behandelter Patienten
Rankin und Olson [41]	67%	51% ^{*)}
Gilchrist und David [23]	64%	64%
Griffin et al. [24]	54%	62% ^{*)}
eigene Patienten	44%	65%
Mayo und Lovelace [35]	41%	57% ^{*)}
Grinnell [26]	39%	46%
Gazzaniga et al. [19]	36%	47%
Galante [18]	32%	59%
Ransom [42]	31%	63% ^{*)}

Die mit einem ^{*)} versehenen 5-JÜR wurden ohne Berücksichtigung der postoperativen Sterblichkeit berechnet.

In Tabelle 35 sind der Anteil von Patienten mit Lymphknotenmetastasen an den kurativ behandelten Patienten und die 5-JÜR aller kurativ behandelten Patienten einander gegenübergestellt. Die naheliegende Vermutung, daß Patientenkollektive mit einem geringen Anteil von Patienten mit Lymphknotenmetastasen besonders hohe 5-JÜR aufweisen, wird von den vorliegenden Zahlen

nicht bestätigt. Hier dürfte der - bei den einzelnen Kliniken sicher unterschiedlich hohe - Prozentsatz von unentdeckten Lymphknotenmetastasen eine wichtige Rolle bei der Verschleierung der Zusammenhänge spielen.

6.3.3 Das Tumorstadium nach Dukes

Die Prognose der Patienten hängt in signifikanter Weise vom Tumorstadium nach Dukes ab. Die 5-JÜR für resezierte Patienten der Stadien A, B, C, D betrugen 83%, 69%, 41% und 11,5%. So läßt sich ableiten, daß der prozentuale Anteil der einzelnen Dukes-Klassen am gesamten bzw. am resezierten Patientengut einen deutlichen Einfluß auf die 5-JÜR zeigen wird. Deshalb ist, soweit in den zitierten Arbeiten angegeben, in Tabelle 36 die Verteilung der Patienten auf die Dukes-Klassen zusammengestellt.

Tabelle 36 zeigt, daß das Patientengut von Shepherd und Jones [45] am besten dem Erlanger gleicht. Auch die 5-JÜR der einzelnen Stadien ähneln sich (Tabelle 37). Die 5-JÜR für alle resezierten Patienten beträgt bei Shepherd und Jones ohne Berücksichtigung der postoperativen Mortalität rund 50%, bei den Erlanger Patienten 57%.

Tabelle 36: Verteilung der Patienten auf die
Dukes-Klassen

Autor	Tumorstadium nach Dukes				
	A	B	C	D	nicht klass.
Gilbertsen[20]	44%	19%	37%	-	
Gilbertsen[21]	43%	24%	33%	-	-
Kronberger u. Tscherne ^{*)} [31]	1%	65%	34%	5%	5%
McSherry et al. [36]	31%	49%	20%	-	-
Muir [38]	0%	66%	34%	-	-
Speck et al. ^{*)} [46]	22%	34%	44%	-	-
Shepherd u. Jones [45]	10%	46%	25%	19%	-
eigene Patienten	12%	39%	31%	13%	5%

^{*)} Die hier angegebenen Patienten sind nicht diejenigen, nach denen die 5-JÜR in Tabelle 33 errechnet wurde.

Bei Gilbertsen [20],[21] liegt trotz des verhältnismäßig hohen Anteils von A-Fällen die 5-JÜR aller Patienten nur bei 32% [20] bzw. 35% [21], verglichen mit der Erlanger 5-JÜR von 49%. Allerdings bezieht Gilbertsen auch inoperable Fälle in die Berechnung der 5-JÜR mit ein. Kronberger und Tscherne [31] und Speck et al. [46] berücksichtigen bei der Berechnung ihrer 5-JÜR nur die Patienten, bei denen die Operation mehr als 5 Jahre vor Ende der Studie zurückliegt, bei der Verteilung ihrer

Patienten auf die Dukes-Klassen jedoch alle bis zum Ende der Studie aufgetretenen Tumorfälle. Hier läßt sich also kein Vergleich anstellen.

Auch das Krankengut von McSherry et al. [36] zeigt viele A-Fälle. Da jedoch ihre 5-JÜR für die einzelnen Tumorstadien alle ziemlich niedrig liegen (Tabelle 37), resultiert daraus trotzdem nur eine 5-JÜR für die kurativen Eingriffe von 52% (Tabelle 33).

Tabelle 37: 5-JÜR in Abhängigkeit vom
Tumorstadium nach Dukes.

Autor	Tumorstadium nach Dukes			
	A	B	C1/C2	D
Linder[34]	57%	43%	25%	3%
Speck et al.[46]	72%	32%	6%	-
Gilbertsen[20]	83%	69%	45%	-
Gilbertsen[21]	70%	63%	42%	-
McSherry et al.[36]	64%	52%	34%	-
Muir[38]	-	69%	35%	-
Shepherd u. Jones[45]	85%	68%	48%/15%	0%
eigene Patienten	83%	69%	42%/40%	12%

Die 5-JÜR von Linder [34] und Speck et al. [46] beziehen sich auf operierte und inoperable Patienten, sie

liegen daher auch deutlich unter den 5-JÜR der übrigen. Gilbertsen [20], [21] und McSherry [36] berücksichtigen nur kurative Eingriffe. In den Arbeiten von Muir [38] und Shepherd und Jones [45] werden wie in der vorliegenden alle Patienten zusammengefaßt, bei denen ein Tumor (radikal oder palliativ) reseziert wurde. Muir und Shepherd und Jones berechnen jedoch die 5-JÜR ohne Berücksichtigung der postoperativ Verstorbenen. Die Operationsmortalität betrug bei Muir 10%, bei Shepherd und Jones je nach Stadium zwischen 5% und 13%. Kronberger und Tscherne [31] gehen keine 5-JÜR für die verschiedenen Tumorstadien an.

Zusammenfassung

1. 173 Patienten mit primären Kolonkarzinomen wurden untersucht. Rektumkarzinome wurden nicht berücksichtigt. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 61,2 Jahre. Männer und Frauen waren etwa gleichstark im Patientengut vertreten.

Alle resezierten Tumoren wurden einheitlich histopathologisch untersucht und unter verschiedenen klinisch-pathologischen Gesichtspunkten klassifiziert.

2. Zwischen verschiedenen patho-histologischen Variablen bestehen gegenseitige Abhängigkeiten.

- a) Mit dem Anstieg des Malignitätsgrades nimmt die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen signifikant zu.
- b) Tumoren, die auf die oberflächlichen Darmschichten begrenzt sind, zeigen relativ häufig noch Malignitätsgrad I, alle Karzinome mit Malignitätsgrad III waren mindestens bis in die Subserosa vorgedrungen.
- c) Mit fortschreitender direkter Ausbreitung des Tumors in der Darmwand nimmt die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen signifikant zu.

- d) Ulzeröse Tumoren zeigen signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen als polypös-papilläre oder plattenartige Tumoren.
3. Die absolute, unkorrigierte 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten betrug einschließlich postoperativer Mortalität $49 \pm 4,5\%$, die 5-JÜR der kurativ behandelten Patienten betrug 65%.
4. Signifikanten Einfluß auf die 5-JÜR hatten die Art des Eingriffs (resezierte Patienten 54,5% 5-JÜR, nichtresezierte Patienten 0% 5-JÜR) und die Radikalität der Operation (65% 5-JÜR bei makroskopisch lokal radikalen Eingriffen; 4,5% 5-JÜR bei makroskopisch fraglich oder nicht radikalen Eingriffen).
5. Weiterhin zeigte das Alter der Patienten bei der Operation einen signifikanten Einfluß auf die 5-JÜR.
6. Mit dem weiteren Einwachsen des Karzinoms in die Schichten der Darmwand und dem Auftreten von lymphogenen Metastasen verschlechterte sich die Prognose der Patienten signifikant. Signifikante Abhängigkeit bestand auch zwischen dem Tumorstadium nach Dukes und der 5-JÜR der Patienten.
7. Der Einfluß weiterer Faktoren, wie Lokalisation des

Tumors, histologische Klassifikation des Tumors, Tumorgroße, Malignitätsgrad des Adenokarzinoms, makroskopischer Tumortyp und zusätzliches Auftreten von Polypen ist zu gering, um bei diesem, doch verhältnismäßig kleinen Patientengut nachgewiesen zu werden.

Literaturverzeichnis

- [1] AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER STAGING AND
END RESULTS REPORTING
Reporting of Cancer Survival and End Results
July 1963

- [2] AXTELL, L.M., Cutler, S.J., Myers, M.H.
End results in cancer, report no. 4
National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
1972

- [3] BACON, H.E.
Cancer of the Rectum and Colon
Acta chir. hung. tomus VI : 281-286, 1966

- [4] BEAHRS, O.H., Sanfelippo, P.M.
Factors in Prognosis of Colon and Rectal Cancer
Cancer 28 : 213-218, 1971

- [5] BERKSON, J., Gage, R.P.
Calculation of survival rates for cancer
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25 : 170-286, 1950

- [6] BOKELMANN, D., Drüner, H.U., Schulz, U.
Klinik und Prognose der Kolon- und Rektum-Karzinome
Dtsch. med. Wschr. 97 : 1590-1594, 1972

- [7] BUCKWALTER, J.A., Kent, T.H.
Prognosis and Surgical Pathologie of Carcinoma of
the Colon
Surg. Gynec. Obstet. 136 : 464-472, 1973

- [8] BUCKWALTER, J.A., Kent, T.H.
Colonic Cancer
Arch. Pathol. 95 : 366-370, 1973

- [9] COLCOCK, B.P.
Prognosis in carcinoma of the colon and rectum
Surg. Gynec Obstet. 85 : 8-13. 1947
- [10] COLE, W.H., Roberts, S.S., Graham, A.L.
Carcinoma of the Colon
Arch. Surg. 91 : 547-557, 1965
- [11] COLLIER, F.A., Kay, E.B., MacIntyre, R.S.
Regional Lymphatic Metastases of Carcinoma of
the Rectum
Jour. Surg. 8 : 294-311, 1940
- [12] COLLIER, F.A., Kay, E.B., MacIntyre, R.S.
Regional Lymphatic Metastases of Carcinoma of
the Colon
Ann. Surg. 114 : 56-67, 1941
- [13] COPELAND, E.M., Miller, L.D., Jones, R.S.
Prognostic factors in carcinoma of the colon
and rectum
Am. J. Surg. 116 : 875-881, 1968
- [14] CUTLER, S.J., Ederer, F.
Maximum utilization of the life table method
in analyzing survival.
J. Chron. Dis. 8 : 699-713, 1958
- [15] DUKES, C.E., Bussey, H.J.R.
The spread of rectal cancer and its effect on
prognosis
Br. J. Cancer 12 : 309-320, 1958

- [16] FLENKER, H., Wedell, J.
Stadieneinteilung und Klassifikation des Kolon-
Rektum-Karzinoms aus pathologisch-anatomischer
und chirurgischer Sicht
Med. Welt 27 :449-452, 1976
- [17] FLOYD, C.E., Stirling, C.T., Cohn, I.
Cancer of the colon, rectum and anus
Ann. Surg. 163 : 829, 1966
- [18] GALANTE, M., Dunphy, E., Fletcher, W.S.
Cancer of the colon
Ann. Surg. 165 : 732-744, 1967
- [19] GAZZANIGA, A.B., Munster, A.M., Ross, F.P.
Adenocarcinoma of the Colon and Rectum
Amer. J. Surg. 120 : 62-65, 1970
- [20] GILBERTSEN, V.A.
Adenocarcinoma of the large bowel
Surgery 46 : 1027-1041, 1957
- [21] GILBERTSEN, V.A.
Improving the prognosis for patients with
intestinal cancer
Surg. Gynec. Obstet. 124 : 1253-1259, 1967
- [22] GILBERTSEN, V.A.
The grading and prognosis of carcinoma of the
colon and rectum
Cancer 27 : 143-149, 1971

- [23] GILCHRIST, R.K., David, V.C.
A consideration of pathological factors influencing five year survival in radical resection of the large bowel and rectum for carcinoma
Ann. Surg. 126 : 421-438, 1947
- [24] GRIFFIN, G.D., Judd, E.S., Gage, R.P.
Carcinoma of the right Side of the Colon:
Operability, resectability and survival rates.
Ann. Surg. 143 : 330-336, 1956
- [25] GRINNELL, R.S.
The grading and prognosis of carcinoma of the colon and rectum
Ann. Surg. 109 : 500-533, 1939
- [26] GRINNELL, R.S.
Results in treatment of carcinoma of the colon and rectum
Surg. Gynec. Obstet. 96 : 31-42, 1953
- [27] HAENSZEL, W., Correa, P.
Cancer of the colon and rectum and adenomatous polyps
Cancer 28 : 14-24, 1971
- [28] HARTMANN, G., Hausschild, E.
Ergebnisse nach Behandlung des Kolonkarzinoms
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 314 : 307-322, 1966
- [29] HUGHES, E.S.R.
Results of treatment of carcinoma of the colon and rectum
Brit. med. J. 2 : 9-12, 1963

- [30] KOOTZ, F.
Ergebnisse der Colon- und Rectumcarcinom-
Chirurgie
Der Chirurg 30 : 10-14, 1959
- [31] KRONBERGER, L., Tscherne, H.
Die chirurgische Therapie des Dickdarmkarzinoms
Med. Klinik 31 : 1228-1231, 1966
- [32] KUZMA, J.W.
A comparison of two life table methods
Biometrics 23 : 51-64, 1967
- [33] LAHEY, F.H., Sanderson, E.
Lesions of the right colon involving right
colectomy
J.A.M.A. 120 : 1356-1361, 1942
- [34] LINDER, F.
Colon- und Rectumcarcinom
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 329 : 302-310,
1971
- [35] MAYO, C.W., Lovelace, W.R.
Malignant lesions of the cecum and right colon
Surg. Gynec. Obstet. 72 : 698-706, 1941
- [36] MC SHERRY, C.K., Cornell, G.N., Glenn, F.
Carcinoma of the colon and rectum
Ann. Surg. 169 : 502-509, 1969
- [37] METZL, J., Berger, R.
Früh- und Spätergebnisse der chirurgischen
Behandlung des Dick- und Mastdarmkrebses
Zbl. chir. 84 : 1421-1425, 1959

- [38] MUIR, E.G.
Results of treatment on carcinoma of colon
and rectum
Brit. med. J., pp. 742-746, Sept. 1956
- [39] PALUMBO, L.T., Sharpe, W.S.
Cancer of the colon and rectum
Amer. J. Surg. 109 : 439-443, 1965
- [40] POSTLETHWAIT, R.W.
Malignant tumors of the colon and rectum
Ann. Surg. 129 : 34-46, 1945
- [41] RANKIN, F.W., Olson, P.F.
The hopeful prognosis in cases of carcinoma of
the colon
Surg. Gynec. Obstet. 56 : 366-374, 1933
- [42] RANSOM, H.H.
Carcinoma of the colon : A Study of End-results
of Surgical Treatment
A.M.A. Arch. Surg. 64 : 707-725, 1952
- [43] SACHS, L.
Angewandte Statistik
Springer, Berlin, 1974
- [44] SCUDAMORE, H.H.
Cancer of the Colon and Rectum : General
Aspects, Diagnosis, Treatment, and Prognosis :
A Review
Dis. Colon + Rect. 12 : 105-114, 1969
- [45] SHEPHERD, J.M., Jones, J.S.P.
Adenocarcinoma of the large bowel
Brit. J. Cancer 25 : 680-690, 1971

- [46] SPECK, R.L., Thomas, W.H., Larson, R.A.
Analysis of 860 patients with carcinoma of the
transverse and descending colon
Surg. Gynec. Obstet. 130 : 259-262, 1970
- [47] SPRATT, J.S., Spjut, H.J.
Prevalence and Prognosis of individual clinical
and pathologic variables associated with
colorectal carcinoma
Cancer 20 : 1976-1985, 1967
- [48] STASSEN, H.
Programm PØ 6Ø
Programmbibliothek des Institutes für Medizi-
nische Statistik und Dokumentation der
Universität Mainz
- [49] UICC
TNM, General Rules
Second Edition, Geneva 1974
- [50] VALDES-DAPENA, A.
Cancer of the large bowel
Cancer 28 : 103-108, 1971
- [51] WELCH, C.E., Burke, J.F.
Carcinoma of the colon and rectum
New. Engl. J. Med. 266 : 211-219, 1962
- [52] WINCHESTER, D. P., McBride, D.M.
Cancer of the Colon
South. Med. J. 67 : 1025-1030, 1974

Ich danke Herrn Professor Dr. Hermanek für die Vergabe des Themas und seine stets freundliche und sachliche Beratung. Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen, die mir beim Auswerten der Daten behilflich waren.

Lebenslauf

Am 21. September 1950 wurde ich, Annelore Altendorf, als Tochter des städtischen Angestellten Walter Altendorf und seiner Frau, der Hebamme Käthe Altendorf, in Bamberg geboren.

Ausbildungsgang in Stichworten:

- | | |
|------------|---|
| 1956-1960 | Erlörserschule (Volksschule) in Bamberg |
| 1960-1967 | Eichendorff-Gymnasium in Bamberg |
| 1967-1969 | Dientzenhofer-Gymnasium in Bamberg |
| Nov. 1969 | Beginn des Mathematikstudiums an der
Universität Erlangen-Nürnberg |
| 10.11.1971 | Diplom-Vorprüfung für Mathematik |
| Mai 1972 | Beginn des Medizinstudiums an der
Universität Erlangen-Nürnberg |
| 16.03.1973 | Naturwissenschaftliche Vorprüfung |
| 24.08.1974 | Ärztliche Vorprüfung |
| 25.07.1975 | Diplomprüfung für Mathematik |
| 29.08.1975 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 26.08.1977 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 16.10.1978 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

Erlangen, den 30.10.1978

Annelore Altendorf

